

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA



ESTUDIO DE LA DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA DE *cis*-6-FENIL-5,6-(2-FENILPROPILIDEN)-3,3-TETRAMETILEN-1,2,4-TRIOXACICLOHEXANO EN
SOLUCIÓN

CARMEN MARGARITA MATEO

Profesor en Física y Química (UNCPBA)

Especialista en Enseñanza de las Ciencias Experimentales (UNCPBA)

Director: Dr. Lázaro F. R. Cafferata

Codirector: Dra. Adriana Inés Cañizo

2010

Mateo, Carmen Margarita

Estudio de la descomposición térmica de cis-6-fenil-5,6-2-fenilpropiliden-3,3-tetrametilen-1,2,4-trioxaciclohexano en solución. - 1a ed. - La Plata : Universidad Nacional de La Plata, 2012.

E-Book.

ISBN 978-950-34-0981-7

1. Química. 2. Tesis de Doctorado. I. Título
CDD 540.711

Fecha de catalogación: 10/07/2013

A RICARDO

Y A MIS HIJOS,

PAULA, MARTIN, ESTEBAN Y PILAR

AGRADECIMIENTOS

- A mi Director, Dr. Lázaro Francisco Ramón Cafferata, por haberme brindado la posibilidad de realizar este trabajo, por su apoyo y confianza.
- A mi Codirectora, Dra. Adriana Inés Cañizo, por su amistad, por su colaboración y estímulo permanente, por acompañarme en todo momento.
- A Nora, por su amistad, por haberme iniciado en la tarea de investigación y por su constante apoyo e interés.
- A las autoridades de la Facultad de Ingeniería de la Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, por que me permitieron concretar este trabajo de tesis.
- A mi familia, por su gran apoyo y colaboración, por el interés de ver concretada esta etapa en mi vida.
- A mis compañeros de trabajo, porque en todo momento me ayudaron a seguir adelante.
- A mis amigos, quienes de una u otra manera me ayudaron a terminar el presente trabajo.

INDICE GENERAL

RESUMEN

CAPITULO I. INTRODUCCIÓN

	ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	1
I.	ASPECTOS GENERALES	2
I.1.	Malaria. Generalidades	2
I.2.	COMPUESTOS CON ACTIVIDAD ANTIMALÁRICA	4
	I.2.1. Artemisinina y derivados	4
	I.2.2. Análogos de la Artemisinina	8
	I.2.3. Segunda Generación de Derivados Antimaláricos	10
I.3.	FAMILIA DE 1,2,4-TRIOXANOS SUSTITUIDOS	13
	I.3.1. Síntesis de 1,2,4-trioxanos con actividad biológica	13
I.4.	ANÁLISIS CONFORMACIONAL DE 1,2,4-TRIOXANOS, 1,2,4,5-TETROXANOS Y 1,2,4,5-TRIOXAZINAS SUSTITUIDOS	15
I.5.	REACCIONES DE 1,2,4-TRIOXANOS	21
I.6.	REACCIÓN DE TERMÓLISIS: Generalidades	24
	I.6.1. Familia de 1,2,4-trioxanos SUSTITUIDOS	24
	I.6.2. Familia de 1,2,4,5-tetroxanos SUSTITUIDOS	26
I.7.	EFFECTO DE SOLVENTE SOBRE LA REACCIÓN DE DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA EN SOLUCIÓN DE COMPUESTOS CON ENLACE PEROXÍDICO	28

I.7.1.	Diperóxido Cíclico de Acetona	28
I.7.2.	Diperóxido Cíclico de Pinacolona	30
I.7.3.	Diperóxido Cíclico de Acetofenona	33
I.7.4.	Diperóxido Cíclico de Benzaldehído	34
I.7.5.	1,2,4,5-trioxazinas	36
I.7.6.	Descomposición Térmica de <i>trans</i> -3,3-dimetil-5,6-tetrametilen-1,2,4-trioxaciclohexano en solución	38
I.7.7.	Descomposición Térmica de 1,2,4-trioxanos SUSTITUIDOS en solución	42
I.8.	OBJETIVOS	46
 CAPITULO II. PARTE EXPERIMENTAL		
II.1.	MATERIALES	47
II.1.1.	Purificación de solventes y reactivos	47
II.1.2.	Descripción de los equipos utilizados	49
II.1.3.	Preparación de las muestras de AJ-30-solvente para los ensayos de termólisis	50
II. 2.	MÉTODOS DE ANÁLISIS UTILIZADOS	51
II.2.1.	Determinación cuantitativa de AJ-30 en solución	51
II.2.2.	Determinación cuantitativa de los productos de la reacción de descomposición térmica del AJ-30	53
II. 3.	DETERMINACIONES CINÉTICAS	53

II.3.1. Cálculo de las constantes de velocidad de descomposición térmica del AJ-30 en solución	53
II.3.2. Descomposición térmica del AJ-30 en distintos solventes	55
II.3.3. Descomposición térmica del trioxano I en distintos solventes	56
II.3.4. Descomposición térmica del trioxano III en metanol	56
II.3.5. Cálculo de los parámetros de activación y sus errores correspondientes	57
II.3.6. Análisis del efecto de solvente en la reacción de Descomposición Térmica del AJ-30 en solución	59
II.3.7. Parámetros de activación. Relación Isocinética	61
II.3.8. Causas probables de error en las determinaciones experimentales	62
 CAPITULO III. RESULTADOS EXPERIMENTALES	
III. 1. EXPERIENCIAS DE DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA DEL AJ-30	64
III.1.1. En solución de metanol	64
III.1.2. En solución de 2-propanol	66
III.1.3. En solución de acetonitrilo	68
III.1.4. En solución de tolueno	70
III.1.5. En solución de benceno	72
III.1.6. En solución de 1,4-dioxano	75
III.1.7. En solución de <i>n</i> -hexano	77

III. 2.	EXPERIENCIAS DE DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA DEL TRIOXANO I	77
III.2.1.	En solución de acetonitrilo	77
III.2.2.	En solución de tolueno	79
III. 3.	EXPERIENCIA DE DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA DEL TRIOXANO III	81
III. 4.	PARAMETROS DE ACTIVACION CORRESPONDIENTES A LA DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA DEL AJ-30	84
II.4.1.	En solución de metanol	84
II.4.2.	En solución de 2-propanol	85
II.4.3.	En solución de acetonitrilo	86
II.4.4.	En solución de tolueno	87
II.4.5.	En solución de benceno	89
II.4.6.	En solución de 1,4-dioxano	90
II.4.7.	En solución de <i>n</i> -hexano	92
III.5.	PRODUCTOS DE LA DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA DEL AJ-30	93

CAPITULO IV. DISCUSION DE LOS RESULTADOS

IV.1.	REACCIÓN DE DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA DE AJ-30 EN SOLUCIÓN	96
IV.2.	PRODUCTOS DE LA REACCIÓN DE DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA DEL AJ-30 EN SOLUCIÓN	100
IV.3.	EFFECTO DEL SOLVENTE SOBRE LA REACCIÓN DE DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA UNIMOLECULAR DEL AJ-30 EN SOLUCIÓN	103

IV.4.	REACTIVIDAD DE 1,2,4-TRIOXANOS SUSTITUIDOS	115
IV.5.	REACTIVIDAD DE 1,2,4-TRIOXANOS SUSTITUIDOS EN ALCOHOLES. PROYECCIONES	121
	CAPITULO V. CONCLUSIONES	125
	CAPITULO VI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	128

INDICE DE FIGURAS

FIGURA		PAG.
II.1.	Cromatograma correspondiente al AJ-30 en solución	52
III.1.	Representación gráfica de una experiencia de descomposición térmica de AJ-30 a las concentraciones estudiadas en solución de metanol, a 120 °C	65
III.2.	Representación gráfica de una experiencia de descomposición térmica de AJ-30 en solución de 2-propanol, a 130 °C	67
III.3.	Representación gráfica de una experiencia de descomposición térmica de AJ-30 a las concentraciones estudiadas en solución de acetonitrilo, a 120 °C	70
III.4.	Representación gráfica de una experiencia de descomposición térmica de AJ-30 en solución de tolueno, a 130 °C	72
III.5.	Representación gráfica de una experiencia de descomposición térmica de AJ-30 en solución de benceno a 120 °C	74
III.6.	Representación gráfica de una experiencia de descomposición térmica de AJ-30 en solución de 1,4-dioxano, a 140 °C	76
III.7.	Representación gráfica de una experiencia de descomposición térmica de I en solución de acetonitrilo, a 120 °C	79
III.8.	Representación gráfica de una experiencia de descomposición térmica de I en solución de tolueno, a 120 °C	81

III.9.	Representación gráfica de una experiencia de descomposición térmica de III solución de metanol, a 120 °C.	83
III.10.	Representación gráfica del efecto de la temperatura (ec. II.3) sobre los valores de k_{exp} correspondientes a la descomposición térmica de AJ-30 en metanol	85
III.11.	Representación gráfica del efecto de la temperatura (ec. II.3) sobre los valores de k_{exp} correspondientes a la descomposición térmica de AJ-30 en acetonitrilo	87
III.12.	Representación gráfica del efecto de la temperatura (ec. II.3) sobre los valores de k_{exp} correspondientes a la descomposición térmica de AJ-30 en tolueno	88
III.13.	Representación gráfica del efecto de la temperatura (ec. II.3) sobre los valores de k_{exp} correspondientes a la descomposición térmica de AJ-30 en benceno	90
III.14.	Representación gráfica del efecto de la temperatura (ec. II.3) sobre los valores de k_{exp} correspondientes a la descomposición térmica de AJ-30 en 1,4-dioxano	91
III.15.	Representación gráfica del efecto de la temperatura (ec. II.3) sobre los valores de k_{exp} correspondientes a la descomposición térmica de AJ-30 en <i>n</i> -hexano	93
IV.1.	Representación de acuerdo con el criterio de Leffler para la descomposición térmica de AJ-30 en solución	106

IV.2	Representación de acuerdo con el criterio de Exner (1970), para la descomposición térmica de AJ-30 en solución	109
IV.3.	Representación gráfica $\log k_1$ vs $\log k_2$ correspondiente a la descomposición térmica del trioxano AJ-30 en los diferentes solventes	111
IV.4.	Dependencia de la constante de velocidad para la reacción de descomposición térmica de AJ-30 a 120 °C con el parámetro empírico de polaridad del solvente, E_T (30)	113
IV.6.	Relación entre logaritmos de k_{exp} para la termólisis de AJ-30 con respecto a la de otros trioxanos en distintos solventes (T= 130 °C)	119

INDICE DE TABLAS

TABLA	PAG.
I.1. Parámetros de activación y valores de k_{exp} correspondientes a la reacción de termólisis de DPA en diferentes solventes, $T = 140^{\circ}\text{C}$	29
I.2. Valores de los parámetros de activación y constantes de velocidad (k_{exp}) correspondientes a la descomposición térmica de DPP a 140°C en diferentes solventes	32
I.3. Valores de los parámetros de activación y constantes de velocidad (k_{exp}) correspondientes a la descomposición térmica de DPAF a 160°C en diferentes solventes	34
I.4. Valores de los parámetros de activación y constantes de velocidad (k_{exp}) correspondientes a la descomposición térmica de DPB en diferentes solventes	35
I.5. Parámetros de Activación correspondientes a la reacción de termólisis de T a una temperatura de 160°C en solución	40
I.6. Productos encontrados correspondientes a la reacción de descomposición térmica unimolecular de T en diferentes solventes	41
I.7. Valores de los parámetros de activación y constantes de velocidad (k_{exp}) a $T=130,2^{\circ}\text{C}$ correspondientes a la descomposición térmica de I y II en solución	44

I.8.	Productos encontrados correspondientes a la reacción de descomposición térmica unimolecular de I y II en solución	45
III.1.	Datos correspondientes a una experiencia típica de descomposición de AJ-30 en solución de metanol, a 120 °C	64
III.2.	Constantes de velocidad para la descomposición térmica de AJ-30 en metanol a diferentes temperaturas	66
III.3.	Datos correspondientes a una experiencia típica de descomposición de AJ-30 en solución de 2-propanol, a 130 °C	67
III.4.	Datos correspondientes a una experiencia típica de descomposición de AJ-30 en solución de acetonitrilo, a 120 °C	68
III.5.	Constantes de velocidad para la descomposición térmica de AJ-30 en acetonitrilo a diferentes temperaturas	69
III.6.	Datos correspondientes a una experiencia típica de descomposición de AJ-30 en solución de tolueno, a 130 °C	71
III.7.	Constantes de velocidad para la descomposición térmica de AJ-30 en tolueno a diferentes temperaturas	71
III.8.	Datos correspondientes a una experiencia típica de descomposición de AJ-30 en solución de benceno, a 120 °C	73
III.9.	Constantes de velocidad para la descomposición térmica de AJ-30 en benceno a diferentes temperaturas	74
III.10.	Datos correspondientes a una experiencia típica de descomposición térmica de AJ-30 en solución de 1,4-dioxano, a 140 °C	75

III.11.	Constantes de velocidad para la descomposición térmica de AJ-30 en 1,4-dioxano a diferentes temperaturas	76
III.12.	Constantes de velocidad para la descomposición térmica de AJ-30 en <i>n</i> -hexano a diferentes temperaturas	77
III.13.	Datos correspondientes a una experiencia típica de descomposición térmica de I en solución de acetonitrilo, a 120 °C	78
III.14.	Constantes de velocidad para la descomposición térmica de I en acetonitrilo a diferentes temperaturas	78
III.15.	Datos correspondientes a una experiencia típica de descomposición térmica de I en solución de tolueno, a 120 °C	80
III.16.	Constantes de velocidad para la descomposición térmica de I en tolueno a diferentes temperaturas	80
III.17.	Datos correspondientes a una experiencia típica de descomposición térmica de III en solución de metanol, a 120 °C	82
III.18.	Constantes de velocidad para la descomposición térmica de I en acetonitrilo a diferentes temperaturas	82
III.19.	Productos obtenidos de la reacción de descomposición térmica del AJ-30 en solución	94
IV.1.	Constantes de velocidad de primer orden (k_{exp}) a distintas temperaturas correspondientes a la termólisis de AJ-30 en diferentes solventes	97

IV.2.	Parámetros de activación de la descomposición térmica unimolecular de AJ-30 en solución	107
IV.3.	Valores correspondientes al parámetro $E_T(30)$ para los solventes estudiados	114
IV.4.	Constantes de velocidad de reacción para la descomposición de 1,2,4-trioxanos sustituidos en metanol y 1,4-dioxano	116
IV.5.	Volúmenes de Van der Waals calculados para 1,2,4-trioxanos sustituidos	118
IV.6.	Constantes de velocidad de reacción para la descomposición de 1,2,4-trioxanos sustituidos en diferentes solventes a $T = 130^\circ\text{C}$	120
IV.7.	Valores de las constantes de velocidad experimental para la reacción de descomposición térmica de diferentes 1,2,4-trioxanos en alcoholes a 110°C	122
IV.8.	Valores de $E_T(30)$ y p_k de diferentes alcoholes	123

ESTUDIO DE LA DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA DE *cis*-6-FENIL-5,6-(2-FENILPROPILIDEN)-3,3-TETRAMETILEN-1,2,4- TRIOXACICLOHEXANO EN SOLUCIÓN

En los últimos años diferentes autores han orientado sus investigaciones a la síntesis de compuestos útiles en el tratamiento farmacológico de la enfermedad malaria. Entre estas sustancias se encuentra el *cis*-6-fenil-5,6-(2-fenilpropiliden)-3,3-tetrametilen-1,2,4-trioxaciclohexano (AJ-30) sintetizado en la Universidad de Ginebra, Suiza, en 1955.

Diversos investigadores sostienen que la función principal responsable de la potente acción antimalárica de este compuesto es el anillo 1,2,4-trioxano, siendo el mecanismo de acción actualmente aceptado la generación de radicales libres que ejercen su acción en puntos específicos del agente causante de la enfermedad. Esta alternativa mecanicista propuesta implica la ruptura del enlace O-O, por lo que sigue siendo la vía más probable de explicación de la actividad antimalárica.

En este trabajo se presenta el estudio cinético de la descomposición térmica del AJ-30 en solución de solventes de diferentes propiedades fisicoquímicas y los resultados se comparan con los obtenidos para compuestos con estructuras similares.

En todos los solventes estudiados se ha demostrado que la reacción de descomposición térmica del AJ-30 responde a una ley cinética de pseudo-primer orden hasta conversiones del trioxano superiores al 50%, para bajas

concentraciones iniciales del trioxano (10^{-3} a 10^{-5} M) y en un amplio ámbito de temperaturas (89 a 140 °C). La reacción de termólisis se efectuó en condiciones experimentales que inhiben procesos de descomposición inducida por el ataque de radicales libres presentes en el medio de reacción.

Los diferentes productos de reacción identificados permiten postular que la descomposición térmica de 1,2,4-trioxanos ocurriría a través de un mecanismo en etapas que se inicia por la ruptura homolítica del enlace O-O de las moléculas, con formación de un birradical como intermediario, siendo esta la etapa determinante de la velocidad de reacción.

En todos los sistemas trioxano-solvente estudiados se determinaron las constantes de velocidad y los parámetros de activación correspondientes. Se aplicaron diferentes criterios para evaluar el efecto de solvente sobre la reacción de termólisis, efectuando correlaciones que permitieron concluir que no hay una clara compensación de los parámetros de activación, ya que el intervalo de variación de los respectivos ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger no es lo suficientemente amplio y levemente supera los errores cometidos en las determinaciones experimentales.

Del análisis de los valores de constantes de velocidad surge que un aumento en la polaridad del solvente produce un aumento de la reactividad del AJ-30 en solución, con lo que se evidencia un claro efecto de solvente sobre la reactividad del anillo 1,2,4-trioxano.

La reacción de termólisis del AJ-30 se comparó con la misma reacción estudiada para otros 1,2,4-trioxanos sustituidos en los mismos solventes y a la misma temperatura, concluyendo que existen variaciones en las constantes de

RESUMEN

velocidad, que indicarían efectos de sustituyentes significativos sobre la reactividad de los mismos.

El estudio del efecto de la naturaleza del medio de reacción sobre la estabilidad térmica del AJ-30 permite obtener conclusiones sobre la forma en que este tipo de sustancias deberían administrarse para producir una acción terapéutica óptima en el tratamiento de la malaria.

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

I. ASPECTOS GENERALES

I.1. MALARIA. Generalidades

I.2. COMPUESTOS CON ACTIVIDAD ANTIMALÁRICA

I.2.1. Artemisinina y derivados

I.2.2. Análogos de la Artemisinina

I.2.3. Segunda Generación de Derivados Antimaláricos

I.3. FAMILIA DE 1,2,4-TRIOXANOS SUSTITUIDOS

I.3.1. Síntesis de 1,2,4-trioxanos con actividad biológica

I.4. ANALISIS CONFORMACIONAL DE 1,2,4-TRIOXANOS, 1,2,4,5-TETROXANOS Y 1,2,4,5-TRIOXAZINAS SUSTITUIDOS

I.5. REACCIONES DE 1,2,4-TRIOXANOS

I.6. REACCIÓN DE TERMÓLISIS: Generalidades

I.6.1. Familia de 1,2,4-trioxanos SUSTITUIDOS

I.6.2. Familia de 1,2,4,5-tetroxanos SUSTITUIDOS

I.7. EFECTO DE SOLVENTE SOBRE LA REACCIÓN DE DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA EN SOLUCIÓN DE COMPUESTOS CON ENLACE PEROXÍDICO

I.7.1. Diperóxido Cíclico de Acetona

I.7.2. Diperóxido Cíclico de Pinacolona

I.7.3. Diperóxido Cíclico de Acetofenona

I.7.4. Diperóxido Cíclico de Benzaldehído

I.7.5. 1,2,4,5-trioxazinas

I.7.6. Descomposición Térmica de *trans*-3,3-dimetil-5,6-tetrametilen-1,2,4-trioxaciclohexano en solución

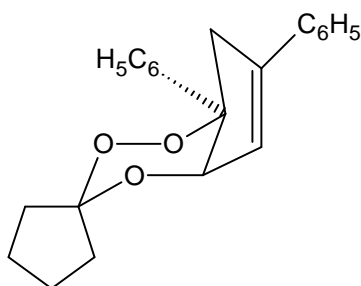
I.7.7. Descomposición Térmica de 1,2,4-trioxanos SUSTITUIDOS en solución

I.8. OBJETIVOS

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Los peróxidos cíclicos orgánicos constituyen una familia de compuestos con importantes propiedades fisicoquímicas. Durante los últimos años se ha profundizado el estudio integral multidisciplinario de estos compuestos, que ha sido abordado por numerosos grupos de investigación de todo el mundo (Cafferata y col., 1982 a 2005; Jefford y col., 1985 a 2007; Cañizo y col., 1992 a 2006; Eyler y col., 1999 a 2006; Adam y col., 1992). Este estudio abarca aspectos biológicos (participación en procesos de autooxidación enzimática y de envejecimiento celular, etc.); aplicaciones industriales (iniciadores de reacciones de polimerización, agentes desinfectantes, blanqueadores, fabricación de pinturas, etc.) y también aspectos relacionados con la contaminación ambiental.

Cabe destacar que una de las propiedades que ha atraído la atención de los investigadores a nivel mundial es la comprobada acción antimalárica que presentan muchos de ellos. En los últimos años varios autores se han ocupado de obtener compuestos por diferentes métodos de síntesis que sirvan en el tratamiento farmacológico de esta enfermedad (Jefford, 2007). Entre los mismos se encuentran los 1,2,4-trioxanos sustituidos, grupo al que pertenece el *cis*-6-fenil-5,6-(2-fenilpropiliden)-3,3-tetrametilen-1,2,4-trioxaciclohexano (AJ-30), estudiado en este trabajo, Esquema I.1.



Esquema I.1

Recientemente se han publicado también estudios relacionados con la capacidad anti-cancerígena de estos compuestos (Efferth, 2005).

En este capítulo se presenta la información relacionada con este trabajo de tesis, obtenida de la búsqueda bibliográfica desarrollada previamente, que incluye:

- Aspectos relevantes relacionados con la malaria, incluyendo características generales de la enfermedad, drogas utilizadas para el tratamiento, describiendo sobre todo aquellas relacionadas con los compuestos que presentan enlace peroxídico.
- Características generales, métodos de síntesis, aplicaciones y estudios conformacionales de compuestos que portan el anillo 1,2,4-trioxaciclohexano, como el AJ-30 y relacionados.
- Estudios cinéticos de descomposición térmica de sustancias con enlace peroxídico: efecto de solvente, efecto de sustituyentes, análisis de productos y mecanismos de reacción.

I. ASPECTOS GENERALES

I.1. MALARIA. Generalidades.

La malaria es la enfermedad parasitaria de mayor impacto mundial desde el punto de vista del número de individuos enfermos y sus implicaciones socioeconómicas. Es además un problema de salud pública que afecta a cerca de 100 países de las regiones tropicales y subtropicales del mundo.

La prevalencia de la enfermedad se estima en unos 300-500 millones de casos clínicos anuales, y la mortalidad es de aproximadamente de 1 a 3

millones de muertes cada año. La mayoría de los afectados son niños pequeños, en su mayoría aquellos que habitan áreas rurales de difícil acceso a asistencia médica, con inadecuadas estructuras de salud y condiciones socioeconómicas disminuídas. Alrededor del 90 % pertenece a África sub-sahariana, encontrándose afectadas también parte de Asia, India y América Latina (Gironés y col., 2001).

Los parásitos que causan esta enfermedad se transmiten por mosquitos del género *Anopheles*. Si bien existen cuatro especies de parásitos *Plasmodium* que producen la malaria en seres humanos: *ovale*, *vivax*, *falciparum* y *malariae*, la más peligrosa es la infección causada por *Plasmodium falciparum*.

Una vez producida la picadura del mosquito infectado en el ser humano, se establece una infección asintomática en células hepáticas. Después de un período de incubación de aproximadamente una semana, se liberan las formas sanguíneas del parásito que se desarrollan y multiplican en el interior de los eritrocitos. El parásito produce proteínas que se transportan y se sitúan en la membrana de éstas células. Tales proteínas hacen que el eritrocito se pegue a las paredes de los vasos sanguíneos, originando la obstrucción de los mismos (González Pacanowska, 2005).

El tratamiento ha sido posible durante muchos años gracias a la existencia de un número restringido de fármacos, presentando cada uno de ellos una serie de limitaciones de tipo farmacológico. Además el problema más acuciante que se ha puesto de manifiesto en los últimos años es el desarrollo de resistencias, lo que ha motivado, en parte, la progresión actual de la enfermedad (Borstnik y col., 2002).

Entre los fármacos de uso extendido para el tratamiento de la malaria y atendiendo a su mecanismo de acción se encuentran: las quinoleínas, dentro de las cuales se destacan la cloroquina (4-aminoquinoleína), la quinina y la mefloquina (amino aril alcoholes) y los endoperóxidos como la artemisinina. Ambos tipos de drogas han demostrado que interfieren con la ruta de degradación de la hemoglobina durante las fases intraeritrocíticas, con actividad oxidante adicional en el caso de los compuestos con enlace peroxídico. En otro grupo de fármacos se encuentran las sulfamidas y la pirimetamina, las cuales son usadas asociadas a las drogas anteriores como inhibidores (Terlouw y col., 2003).

I.2. COMPUESTOS CON ACTIVIDAD ANTIMALÁRICA

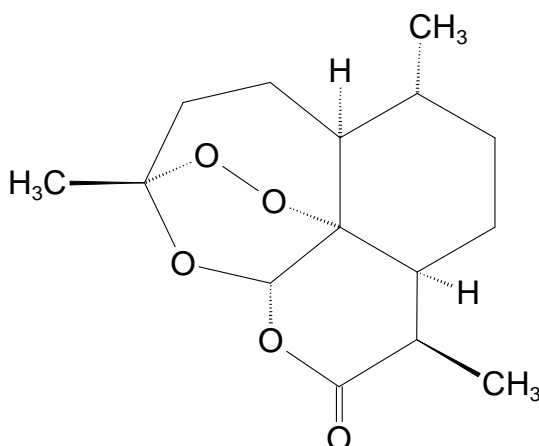
I.2.1. ARTEMISININA Y DERIVADOS

El compuesto más conocido por su actividad antimalárica es la artemisinina, sustancia natural muy potente y de baja toxicidad para el humano. Con el descubrimiento de esta sustancia se inició una nueva era en la quimioterapia contra la malaria.

La artemisinina es un producto natural que se obtiene a partir del extracto de la hierba *Artemisia Annua* que pertenece a la familia *Asteraceae* y ha sido utilizada durante siglos en la medicina tradicional china como un tratamiento para la fiebre y la malaria. En el año 1971, químicos chinos aislaron de la planta, mediante extracción con éter de petróleo, este compuesto activo cristalino responsable de su acción terapéutica, y lo denominaron Qinghaosu (Artemisinina ó Arteannuin) (Klayman, 1985). En el año 1979, se determinó su

estructura por difracción de Rayos X (Luo y Shen, 1987), y en el año 1983 pudo obtenerse la síntesis total a partir de la fuente natural (hojas y flores de la hierba), con un rendimiento de 0,01 a 0,8 % en peso seco (Frederich y col., 2002).

La artemisinina no es un heterociclo nitrogenado como la mayoría de los antimaláricos, sino que es una lactona sesquiterpénica que posee un agrupamiento peróxido en un anillo 1,2,4-trioxano (Esquema I.3). Esta función es indispensable para su actividad biológica y es sorprendentemente estable (Benoit-Vical y col., 1999). Los derivados que no poseen la unión peroxídica, con estructuras muy similares a la artemisinina, como es la deoxoartemisinina, son completamente inactivos (Klayman, 1985).



Esquema I.3

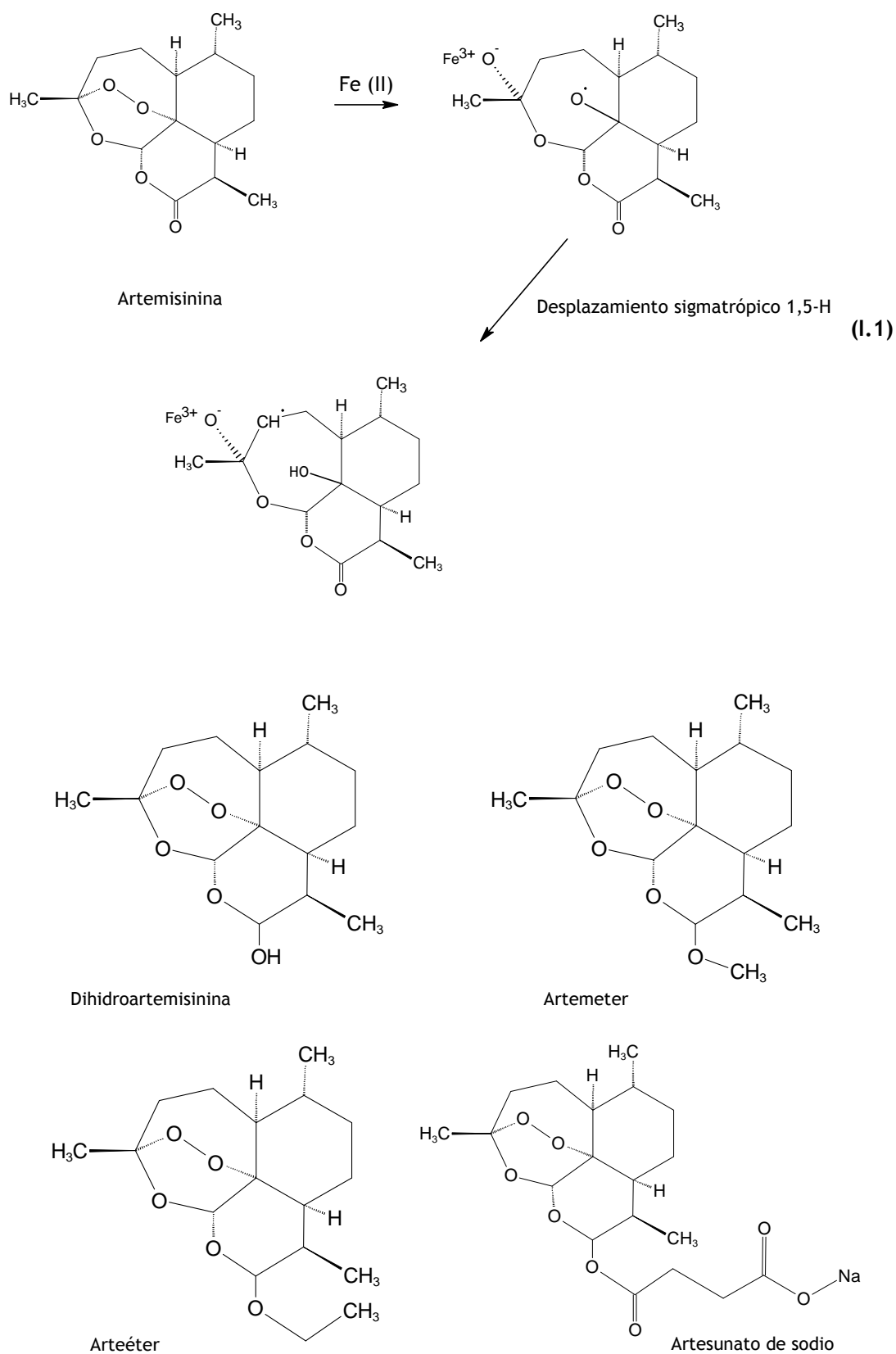
El potencial terapéutico de la artemisinina es limitado debido a su baja solubilidad en agua y en alcohol. Sin embargo, los derivados semisintéticos como son el artesunato, el ácido artelínico, los aceites artemeter y arteéter, todos conocidos como “primera generación de endoperóxidos antimaláricos”, son más potentes que la artemisinina y se han utilizado clínicamente con una

elevada eficacia, habiéndose descrito relativamente pocos casos de resistencia (Meshnick y col., 1996). Debido a que tienen una vida media muy corta (3-5 horas) se suelen combinar con otros antimaláricos, generalmente aquellos derivados de la quinina (Fattorusso y col., 2002).

El mecanismo de acción de la artemisinina se basa en la interacción con la ferriporfirina IX (hemo) en la vacuola alimenticia del parásito, la que posee un pH ácido. Como consecuencia, se originan radicales libres que atacan las membranas celulares, rompiendo su estructura y produciendo la muerte celular. Su acción quimioterapéutica selectiva se debe a que las células del parásito poseen una alta concentración de Fe (II). El grupo peróxido de la artemisinina se rompe por la acción de este catión que se oxida, para dar un alcóxido de Fe (III) y un radical centrado en el otro oxígeno. Este radical experimenta un rápido desplazamiento sigmatrópico 1,5-H y se transforma en un radical centrado en carbono secundario, el que puede detectarse por resonancia de espín electrónico (RSE) y es al que se le atribuye la citotoxicidad (ec. I.1), (Benoit-Vical y col., 2001).

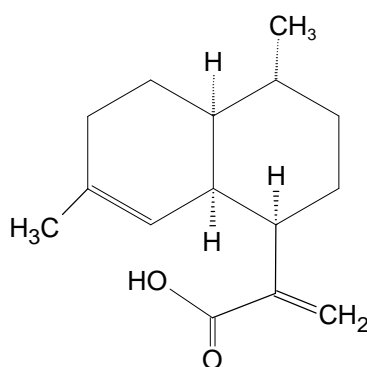
El descubrimiento de la artemisinina inició una etapa de síntesis de derivados análogos. Cuando la artemisinina se trata con borohidruro de sodio se reduce quimiosselectivamente el grupo carbonilo de la lactona, para dar un lactol denominado dihidroartemisinina. El diastereoisómero β en forma de éter metílico se denomina β -artemeter y su éter etílico arteéter. El primero tiene una actividad antimalárica diez veces mayor que la artemisinina. El artesunato, que es el hemiéster de este lactol con el ácido succínico, es también muy activo (Singh y Tiwari, 2002). Las estructuras de todos estos derivados se

presentan en el Esquema I.4.



Esquema I.4

Cabe aclarar, que la biodisponibilidad de estos endoperóxidos es baja y su eliminación es muy rápida debido fundamentalmente a su estructura de acetal. Por ejemplo, el artemeter y el artesunato, son metabolizados por desalquilación oxidante a dihidroartemisinina, compuesto que se elimina rápidamente como glucurónido, lo que origina recrudescencia en el tratamiento con estos dos derivados (Li y col., 1998). Por otro lado, el ácido artemisinínico (Esquema I.5), que es el constituyente más abundante de la *Artemisia Annu*, posee alta solubilidad en solución acuosa, mayor vida media y baja toxicidad, demostrando buena biodisponibilidad en el tratamiento por vía oral (Lin y col., 1987). Este componente es utilizado en China, además, como material de partida en la síntesis de artemisinina, descrita en la bibliografía, con el que obtienen un rendimiento de ca. 37 % (Ye y Wu, 1990).



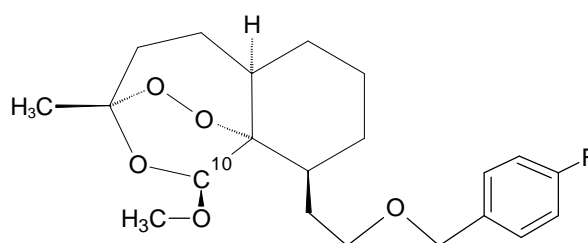
Acido Artemisinínico

Esquema I.5

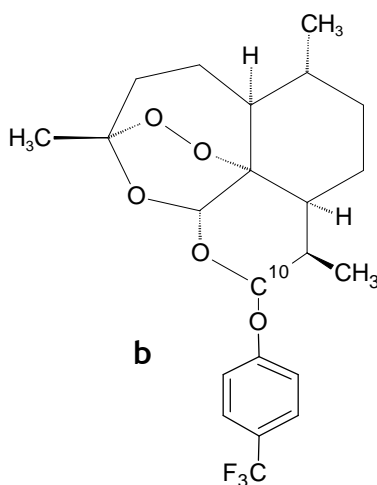
I.2.2. ANALOGOS DE LA ARTEMISININA

En la búsqueda de compuestos más efectivos, aparece posteriormente una segunda generación de análogos semisintéticos, en los que el oxígeno acetálico exocíclico de la “primera generación”, se ha sustituido por un grupo

metileno, por lo que en estos derivados existe solamente una unión éter en esa posición. Según su estructura pueden clasificarse en dos grupos: los carboderivados, que poseen una función acetal en el C10 (Esquema 1.6a) en el que además se ha introducido una cadena que incluye un grupo arilo fluorado para aumentar la actividad (O'Neill y col., 1999-a) y los 10-fenoxiderivados (Esquema 1.6b), en los que no puede producirse la citada desalquilación oxidante, ya que poseen un grupo arilo en lugar del grupo alquilo que poseen los de la primera generación (O'Neill y col., 1999-b).



a



b

Esquema I.6

Cabe considerar que resulta difícil y muy costoso obtener grandes cantidades de artemisinina y sus derivados a partir del cultivo de hierbas

naturales. Por otro lado, es importante la necesidad de disponer de drogas de acción rápida en el tratamiento terapéutico, que sean estables químicamente, que posean baja toxicidad y que actúen efectivamente en la eliminación del parásito causante de la malaria, el que ha desarrollado resistencia a los diversos tratamientos empleados en años anteriores.

Debido a estas dificultades los científicos comienzan a buscar sustancias con características estructurales similares a la artemisinina, considerada como la droga antimalárica más potente, mediante diferentes métodos de síntesis química. Como resultado, en los últimos 25 años se produjo un importante aumento en la producción de peróxidos sintéticos como agentes antimaláricos (Jefford y col., 1987 a 1995; Meshnick y col, 1996; Posner y col., 1994 a y b; Nojima y col., 1999; Cointeaux y col., 2003) y actualmente continúan apareciendo publicaciones con estudios relacionados (Griesbeck y col., 2005; Paik y col., 2006; Jefford, 2007; Dong y col, 2007; Singh y col., 2004 a 2007).

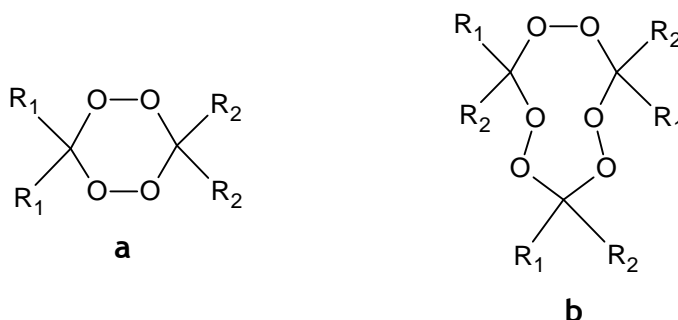
I.2.3. SEGUNDA GENERACION DE DERIVADOS ANTIMALÁRICOS

Así comienza un nuevo capítulo en la quimioterapia de la malaria, donde aparecen nuevos agentes antimaláricos, como son los 1,2,4,5-tetroxanos, Esquema **I.7a**, que contienen en su estructura dos grupos peróxidicos (Vennerstrom y col., 1992); los 1,2,4,5,7,8-hexaoxociclononanos, Esquema **I.7b** y los 1,2,4,5,7-Pentaoxocanos (Nojima y col., 1999). Muchos de ellos constituyen una familia de peróxidos cíclicos que son fácilmente preparados por oxidación de cetonas alifáticas o aromáticas con peróxido de hidrógeno en medio fuertemente ácido y obtenidos con rendimientos apreciables (McCullough

y col., 1980). Los tetroxanos sustituidos presentan además una elevada estabilidad química en solución (Cafferata y col., 1991).

Se ha comprobado que en esta serie de peróxidos cíclicos, el efecto estérico y electrónico de los sustituyentes presentes en el anillo peroxídico exhiben una notable influencia sobre la actividad antimalárica *in vitro* (Nojima y col., 1999).

Tang y col., 2004, presentan un estudio comparativo relacionado con la solubilidad de esta familia de compuestos (di y triperóxidos) en el medio de acción, concluyendo que los miembros más lipofílicos son más potentes y poseen una mejor actividad antimalárica oral que sus homólogos más polares.



Esquema I.7. R₁ y R₂ son grupos atómicos iguales o diferentes: alquilo, ciclo-alquilo o aromáticos

Recientemente, Dong y col., 2007 publicaron un estudio comparativo de la acción antimalárica de seis compuestos pertenecientes a la familia de los 1,2,4,5-tetroxanos y 1,2,4,5,7,8-hexaoxononanos, donde resaltan la alta efectividad del enlace peroxídico para reducir la actividad del mecanismo del parásito de la malaria.

Paralelamente, aparecen estudios de otros investigadores en otras partes del mundo, donde analizan la relación estructura-actividad antimalárica de compuestos similares. En el año 2003, Cointeaux y col. publican la síntesis y estudio antimalárico de peróxidos acíclicos y afirman que si bien estos compuestos pueden formar radicales por ruptura del enlace O-O, propiedad que los hace semejantes a los trioxanos análogos, presentan un mecanismo de acción diferente frente al parásito.

Aparecen también las denominadas trioxaquinas, moléculas simples que resultan de la combinación de una 4-aminoquinolina (como la cloroquina) y un trioxano (como la artemisinina) enlazados covalentemente a través de una cadena espaciadora. Robert y col., 2005, demuestran que las mismas son activas *in vitro* sobre *Plasmodium Falciparum* resistente a la cloroquina.

En el año 2006, Paik y col. presentan la síntesis de una serie de derivados dímeros y trímeros de la artemisinina, obtenidos de forma simple y con un alto rendimiento. En este trabajo estudian además la actividad biológica de estos compuestos, no sólo como antimaláricos sino también como anticancerígenos.

Por lo citado anteriormente se puede decir que la mayoría de los compuestos con enlace peroxídico manifiestan actividad biológica frente a diversas patologías. Sin embargo, muchos investigadores sostienen que la función principal responsable de la potente acción antimalárica es el anillo de 1,2,4-trioxano (Posner y O'Neill, 2004). Por otro lado, diferentes estudios han demostrado que la presencia del anillo-lactona presente en la artemisinina no es esencial para la actividad antimalárica (Jefford y col., 1993). Además, es de destacar que el mecanismo de acción actualmente aceptado de los trioxanos

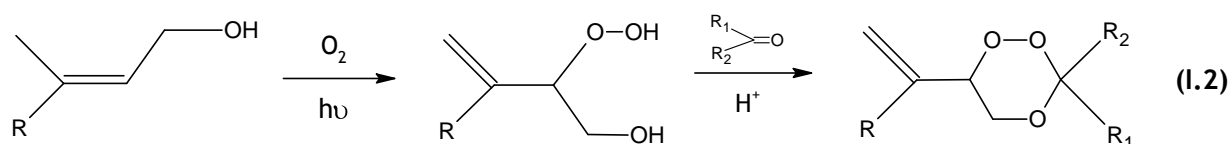
implica la generación de radicales libres en puntos específicos del agente causante de la enfermedad y esta alternativa propuesta implica la ruptura del enlace O-O, por lo que sigue siendo la vía más probable de explicación de la actividad antimalárica (Drew y col., 2006).

Por lo tanto, actualmente la síntesis de estos compuestos está dirigida a la obtención de sustancias con estructuras simples, que se puedan preparar con bajo costo y que sean obtenidas con buen rendimiento; por lo que el objetivo de muchos investigadores en los últimos años ha sido desarrollar trabajos sobre preparación de sintéticos que presenten el anillo 1,2,4-trioxano como una parte principal de la estructura de la molécula.

I.3. FAMILIA DE 1,2,4-TRIOXANOS SUSTITUIDOS

I.3.1. SINTESIS DE 1,2,4-TRIOXANOS CON ACTIVIDAD BIOLOGICA

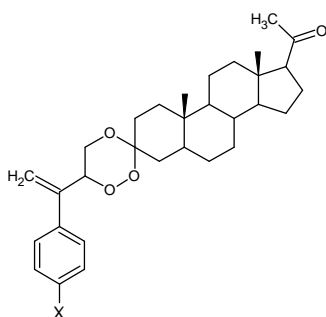
En el año 1990, Chandan Singh publica un trabajo sobre síntesis, que incluye en una primera etapa la fotooxigenación estereoselectiva de alcoholes alílicos para la obtención de β -hidroxi-peróxidos y posterior condensación catalizada por ácidos para finalmente obtener 1,2,4-trioxanos sustituidos con alto rendimiento, ec. I.2.



Singh y col. (2004-b), presentan el método de obtención de 1,2,4-trioxanos con un grupo amino en la estructura, siguiendo la técnica

anteriormente descrita seguida de aminación reductiva en presencia de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. Posteriormente, los autores presentan un estudio que comprueba que en todos estos compuestos existe potente actividad antimalárica. (Singh y col., 2005).

Recientemente aparece publicada la síntesis de una serie de esteroides básicos con el anillo de 1,2,4-trioxano en su estructura, Esquema I.8. Estudios han demostrado que la actividad biológica de estos compuestos posee una fuerte dependencia con el tamaño y la estructura del esteroide unido al anillo 1,2,4-trioxano, (Singh y col., 2007).



Esquema I.8

Ushigoe y col., 1997, presentan 3 rutas diferentes de síntesis de 1,2,4-trioxanos y 1,2,4-trioxepanos, obtenidos a partir de diferentes tratamientos de hidroperóxidos acetálicos insaturados.

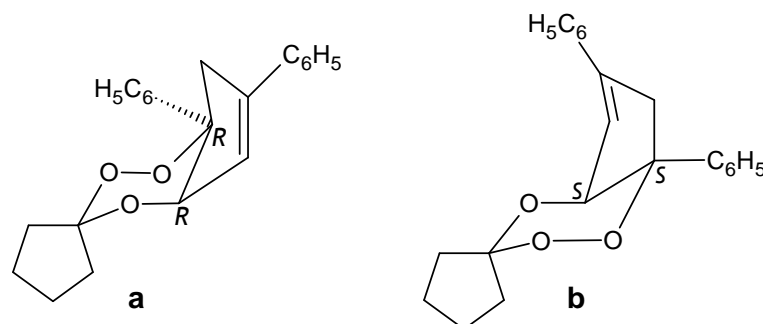
También se han estudiado la síntesis y actividad biológica de diversos compuestos con anillos tricíclicos de 1,2,4-trioxano, tomando como modelo la estructura de la artemisinina (Posner y col., 1994-b). Otros estudios corroboran que la actividad de la droga natural se debe a la presencia de un anillo bicíclico que incluye al de 1,2,4-trioxano, donde el grupo sustituyente adyacente al anillo heterocíclico es un grupo arilo (Jefford y col., 1993).

Estudios realizados por Jefford y col. durante los últimos 17 años, describen la síntesis y la relación estructura-actividad de numerosos 1,2,4-trioxanos simples, que han demostrado potente actividad antimalárica, tanto *in vitro* como *in vivo*. (Jefford, 2007).

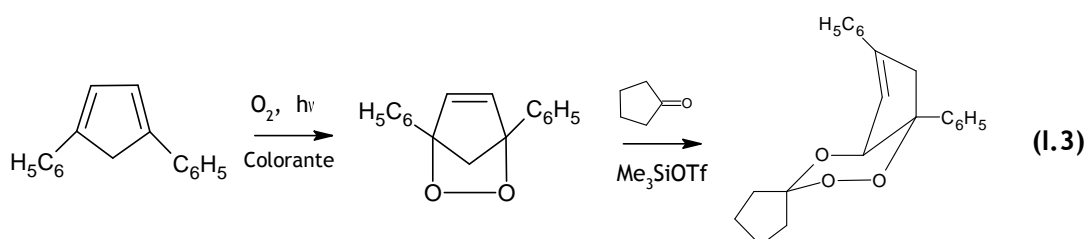
La presencia de anillos bicíclicos fusionados al de 1,2,4- trioxano han permitido obtener compuestos con muy buena actividad antimalárica. Tal es el caso de enantiómeros puros *cis*-ciclopenteno-1,2,4-trioxano (como el AJ-30, estudiado en este trabajo), y sus análogos fluorados (Rimada, 2003), todos sustituidos con grupos fenilo, sintetizados por Jefford y col. (1995-b).

I.4. ANALISIS CONFORMACIONAL DE 1,2,4-TRIOXANOS, 1,2,4,5-TETROXANOS Y 1,2,4,5-TRIOXAZINAS SUSTITUIDOS

La mezcla racémica de trioxanos AJ-30 a y b, Esquema I.9, fue sintetizada en dos etapas: primero fotooxigenación de 1,4-difenil-1,3-ciclopentadieno con un sensibilizador de color, obteniéndose el endoperóxido y luego condensación *in situ* con ciclopentanona, en presencia de Me₃SiOTf (trimetil-silil-trifluorometil-sulfonato) usado como catalizador. El rendimiento del producto obtenido fue del 89%, ec. I.3 (Jefford y col., 1995-b). Años más tarde, una serie de trioxanos, entre los que se encontraba el AJ-30, fueron donados por el Dr. Charles W. Jefford al Laboratorio LADECOR, perteneciente a la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP, dirigida por el Dr. Lázaro F. R. Cafferata, para su posterior estudio cinético.



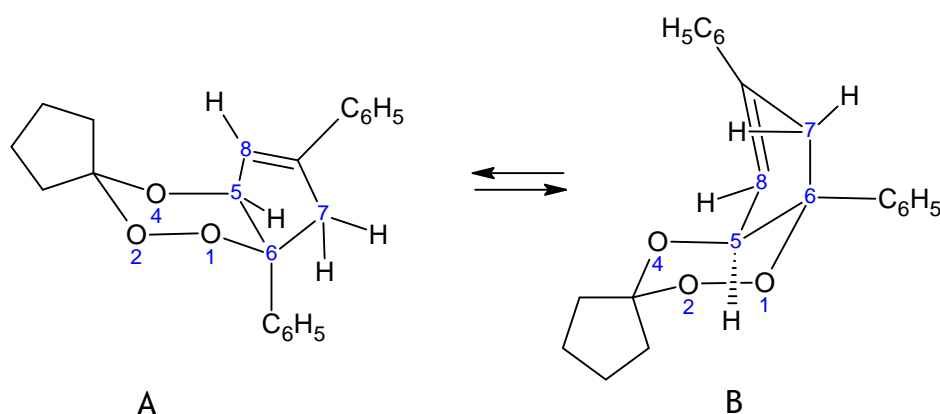
Esquema I.9



El análisis estructural de las moléculas **a** y **b** revela que las configuraciones absolutas de ambos enantiómeros son (*R,R*) y (*S,S*) respectivamente. Mediante el análisis por Rayos X se determinó que en estas moléculas el ciclopenteno-1,2,4-trioxano exhibe conformaciones diferentes. En la molécula del enantiómero (*S,S*) del AJ-30 (**b**), el anillo de 1,2,4-trioxano adopta una conformación *silla* ligeramente aplanada, donde el grupo fenilo sustituyente se encuentra en posición *axial*. El ángulo de torsión del enlace endocíclico (C₃O₁O₂C₆ en Esquema I.10) para este trioxano varía en un rango de 69° a 82,4° (Jefford y col., 1995-b).

El análisis del espectro de RMN a temperatura ambiente demuestra que existe una rápida inversión conformacional *silla-twist* del anillo de 1,2,4-trioxano, que se supone provocada por el anillo de cinco miembros unido al anillo de 1,2,4-trioxano. A baja temperatura, en el rango de 223-273 K, la

espectroscopía RMN muestra un rápido equilibrio entre las dos conformaciones silla preferenciales, con el grupo fenilo ocupando las posiciones axial o ecuatorial, Esquema I.10 (Jefford C., 1995-b). A 223 K, este equilibrio se desplaza hacia la forma A en una relación 5,4:1,0. La diferencia en energía libre entre los estados fundamentales de ambos conformémeros resulta de tan sólo 0,75 kcal/mol, siendo A el más estable.



Esquema I.10: Equilibrio *axial-ecuatorial*

Se puede suponer que durante la interconversión, el anillo de la molécula del trioxano pasa por un estado de transición aplanado y que éste evoluciona hacia una estructura más flexible (*twist*). Esta pasaría luego por otro estado de transición, aún más aplanado que el primer estado de transición, para dar la otra conformación *silla*. Estos resultados se obtuvieron explorando la superficie de energía potencial del enantiómero (*S,S*) del AJ-30 (b), optimizando las geometrías con el programa MOPAC y utilizando el método semiempírico PM3 (Stewart, 1989). El calor de formación para la estructura de mínima energía resulta de 0,9 kcal/mol y la geometría puede ser descrita como una silla distorsionada, semejante a la que se deduce mediante resultados

obtenidos por difracción de Rayos X (Jefford C. y col., 1995-b).

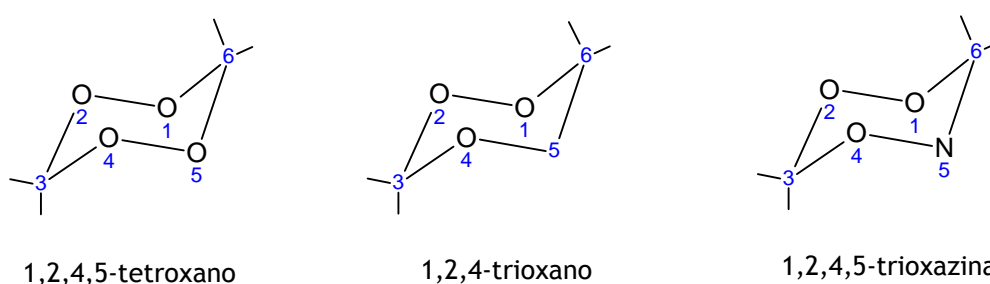
Los confórmeros *silla* son distinguidos entre sí por la posición del grupo fenilo sobre el átomo de carbono del anillo del 1,2,4-trioxano. Estas geometrías pueden ser comparadas con la obtenida por Rayos X en la molécula de artemisinina.

Los resultados obtenidos por Jefford y col. (1995-b) del análisis estructural de enantiómeros puros de *cis*-ciclopenteno-1,2,4-trioxano, han sido relacionados con la actividad antimalárica *in vitro* e *in vivo* de los mismos y comparados con estudios previos relacionados (Bernardinelli y col., 1994). El análisis completo de este estudio que incluye no sólo datos que se han obtenido experimentalmente, sino también por métodos de cálculo semiempíricos, permite afirmar que los trioxanos sintéticos presentan un alto poder antimalárico, siendo el mecanismo de acción de los mismos similar al mencionado previamente para la artemisinina.

En otro trabajo relacionado con el estudio conformacional de 1,2,4-trioxanos, se presentan los cálculos basados en la teoría orbital molecular y se discute el orden de estabilidad de los confórmeros obtenidos por métodos semiempíricos. Para el 1,2,4-trioxano, la geometría optimizada de este compuesto en su forma *twist* y *silla* se efectuó sin restricciones en cuanto a la simetría molecular, resultando el confórmero *silla* el de más baja energía (Jorge y col., 2000).

Los resultados mencionados anteriormente pueden compararse con los obtenidos para otros compuestos similares. En el año 1995, Jorge y col., publican el estudio teórico conformacional de 1,2,4,5-trioxazinas sustituidas,

que pueden ser estructuralmente comparadas con los 1,2,4,5-tetroxanos, donde un átomo de oxígeno ha sido reemplazado por uno de nitrógeno y con los 1,2,4-trioxanos (como el AJ-30) por poseer un anillo heteroatómico similar (Esquema I.11). En este trabajo se concluye que la geometría de mínima energía adoptada por estas moléculas es la forma *silla*. Este dato es obtenido utilizando técnicas semiempíricas.



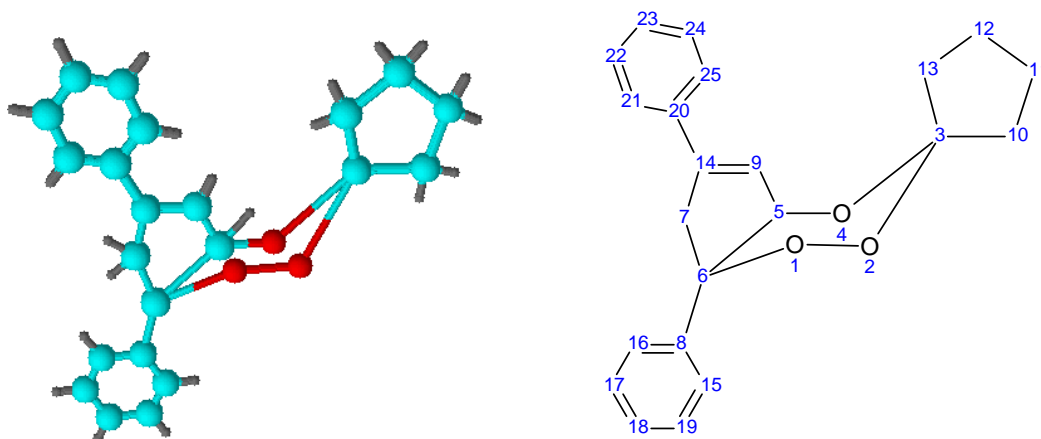
Esquema I.11

En el año 2000, Jubert y Diez presentan el análisis conformacional del diperóxido cíclico de acetona (3,3,6,6-tetrametil-1,2,4,5-tetraoxaciclohexano), obtenido mediante la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) y el módulo de dinámica molecular HyperChem. Estas técnicas que permiten el estudio conformacional, desde un punto de vista teórico, indican que solamente existen las formas *silla* y *twist* para esta molécula y que el confórmero *silla* es 2,78 kcal/mol más estable que el *twist*. La forma *bote* no es estable y no se incluye en los cálculos.

En general podríamos decir que las moléculas con anillos de seis miembros, donde al menos tres de ellos son heteroátomos, adoptan la conformación *silla* como la más estable. Sin embargo existen otras geometrías

de mínima energía que pueden postularse, siendo una de ellas la conformación *twist*. De este modo, los equilibrios conformacionales de cada familia de compuestos dependerán del número de átomos de oxígeno presentes en el anillo y de los grupos sustituyentes presentes.

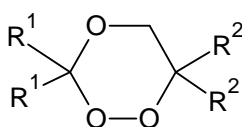
Por otro lado, se han realizado análisis por espectroscopía UV, teóricos y experimentales, en moléculas de 1,2,4-trioxaciclohexanos sustituidos (Jubert y col., 2001). En este estudio se encontraron dieciocho conformaciones distintas para el AJ-30 en un rango de energía de 14 kcal/mol. Comparando el espectro electrónico obtenido mediante el análisis experimental UV para la molécula de AJ-30 en solución con los calculados por un método semiempírico, el mismo puede interpretarse como una mezcla de confórmeros *bote y silla*. Del análisis espectrofotométrico se pueden asignar las bandas de absorción cuyos máximos a 210 y 253 nm corresponden a transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ del doble enlace del grupo pentadienilo localizado en C₉-C₁₄ y a los grupos fenilos unidos a C₆ y C₁₄, respectivamente (Esquema I.12).



Esquema I.12

I.5. REACCIONES DE 1,2,4-TRIOXANOS

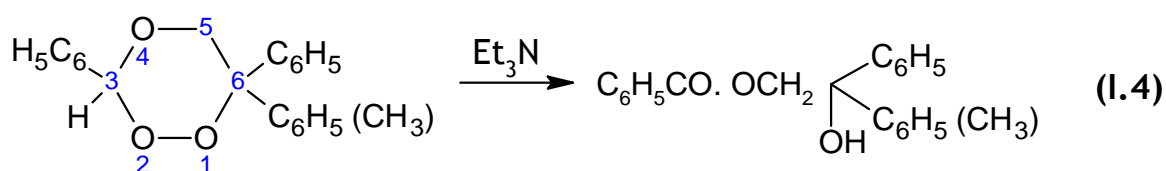
Los 1,2,4-trioxanos, comparados con los peróxidos cíclicos de 5 miembros 1,2-dioxolanos, poseen un átomo de oxígeno adicional en su anillo molecular. Por otro lado estructuralmente pueden ser considerados como 1,2-dioxanos con un átomo de oxígeno en lugar de un átomo de carbono donde R puede ser H, grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, etc., Esquema I.13.



Esquema I.13

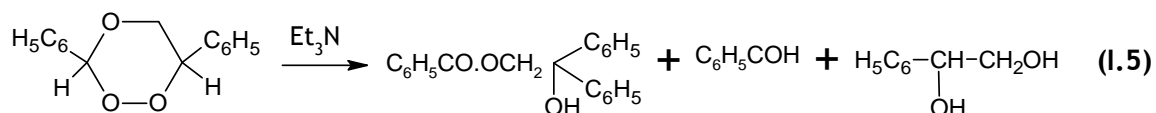
Una de las reacciones de los 1,2,4-trioxanos sustituidos, común en compuestos peroxídicos, es la oxidación del ión ioduro a iodo, aunque en este caso en relación no estequiométrica, diferente a lo que ocurre con peróxidos orgánicos acíclicos e hidroperóxidos (Cafferata, 1993).

En el caso de la reacción de trietilamina con 1,2,4-trioxanos sustituidos con un átomo de hidrógeno en C3 (ec. I.4), la ruptura del anillo molecular conduce a un hidroxiéster con buenos rendimientos (Fujisaka y col., 1989; Jefford y col., 1985).

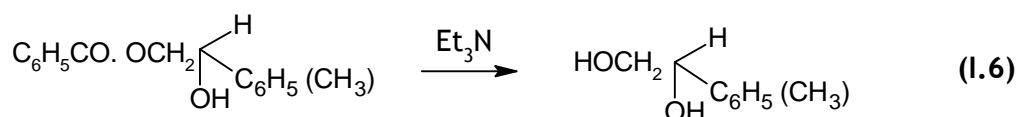


Si la molécula de 1,2,4-trioxano presenta un átomo de H en C6 esta

misma reacción dará como productos el correspondiente éster, benzaldehído y 2-fenil-1,2-etanodiol (ecuación I.5).

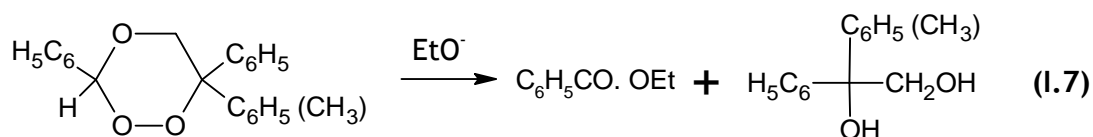


Entonces, es razonable suponer que el producto primario de estas reacciones es un éster, el cual reacciona con un exceso de amina terciaria, produciendo el correspondiente 1,2-diol (ecuación I.6).



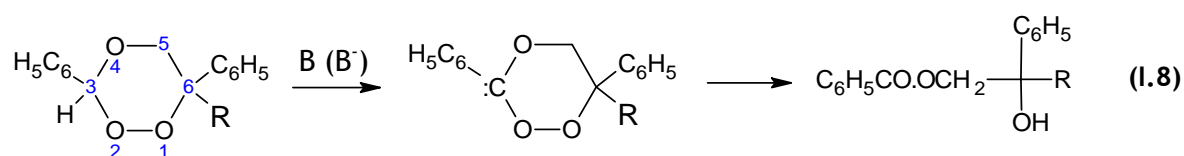
De este modo, la primera etapa de la reacción de 1,2,4-trioxano con trietilamina involucra inicialmente la extracción del hidrógeno de C₃, seguido de una migración electrónica y subsecuentemente protónica, produciendo el hidroxiéster. Una transformación similar ha sido descubierta por Jefford y col. (1986) para anillos bicíclicos de 1,2,4-trioxanos (Cafferata, 1993).

El tratamiento de 1,2,4-trioxanos con un exceso de etóxido de sodio en etanol proporciona benzoato de etilo junto con el correspondiente 1,2-diol (ecuación I.7).

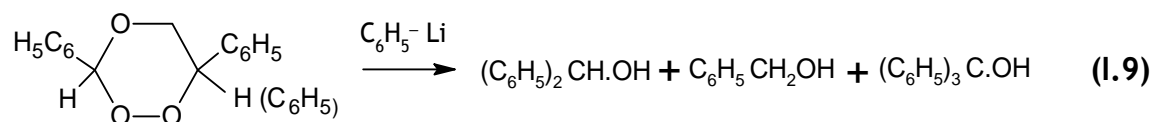


La reacción de 1,2,4-trioxanos sustituidos con di-isopropilamida de litio produce ácido benzoico, benzamida y el 1,2-diol, junto con el correspondiente hidroxiéster.

Con estos resultados se deduce entonces que la primera etapa de la reacción de los 1,2,4-trioxanos con Et_3N , EtONa y di-isopropilamida de litio, involucran necesariamente una extracción de hidrógeno en C_3 , y como producto primario se obtiene el hidroxiéster. En consecuencia, la reacción de los 1,2,4-trioxanos con una base de Lewis (B) o con un nucleófilo (B^-) adecuado, después de la reacción de extracción de hidrógeno, produce el correspondiente hidroxiéster, el que reacciona seguidamente con un exceso de base, originando el 1,2-diol y el correspondiente éster o ácido benzoico (ecuación 1.8).

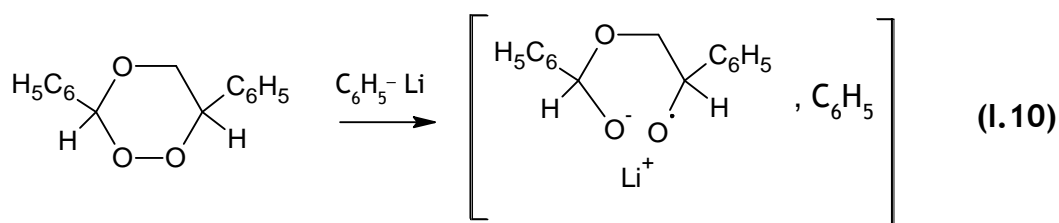


De este modo, los 1,2,4-trioxanos que no poseen átomos de hidrógeno en C_3 son inertes frente a este tipo de reactivos (Cafferata, 1993). La reacción del mismo tipo de 1,2,4-trioxanos con compuestos organometálicos como fenil-litio, indican claramente que el proceso primario involucra una extracción de hidrógeno. En este caso, el difenilmetanol y el alcohol bencílico se obtienen junto con el trifenilmetanol y el correspondiente 1,2-diol, lo que indica un proceso competitivo (ecuación 1.9).



Las moléculas de 1,2,4-trioxanos con átomos de hidrógeno sobre C_6 sufren también una ruptura de enlaces O-O , C-O y C-C , originando como

productos difenilmetanol y alcohol bencílico cuando reaccionan con fenil-litio. Esto ocurre ya que los reactivos organometálicos son buenos dadores de electrones para los peróxidos y por ello es razonable pensar que la etapa inicial ocurre a través de un mecanismo de transferencia electrónica (SET) entre el 1,2,4-trioxano y el compuesto organometálico (ecuación I.10).

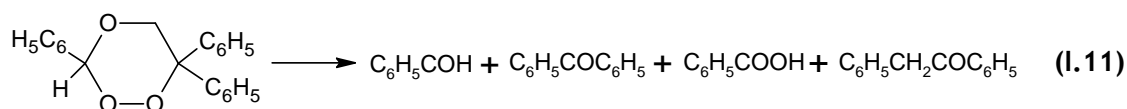


Jefford y col. (1995-a y 1995-b), explican mediante este mecanismo de transferencia electrónica el modo de acción antimalárico de la artemisinina y de algunos 1,2,4-trioxanos relacionados.

I.6. REACCIÓN DE TERMÓLISIS: Generalidades

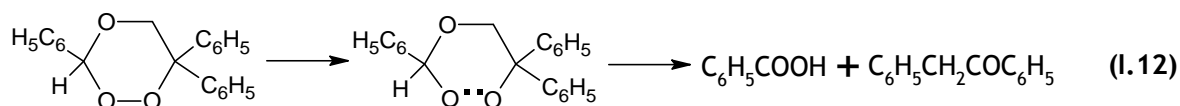
I.6.1. FAMILIA DE 1,2,4-TRIOXANOS SUSTITUIDOS

La termólisis en solución de los 1,2,4-trioxanos sustituidos con grupos fenilo (Cafferata, 1993) produce, en general, una mezcla de benzofenona, benzaldehído, ácido benzoico y bencil-fenil-cetona (ecuación I.11).



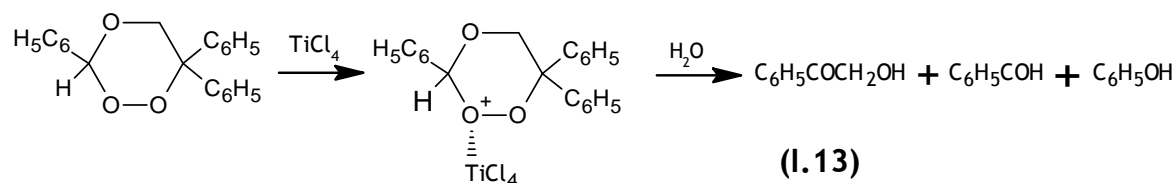
La formación de benzofenona y benzaldehído puede ser el resultado de la ruptura de enlaces O-O, C-O y C-C de la molécula del trioxano. Para la formación de la bencil-fenil-cetona y el ácido benzoico la ruptura inicial debe

ser la del enlace O-O del peróxido cíclico, seguida luego por la ruptura del enlace C₅-O y finalmente migraría el grupo fenilo para originar los productos mencionados (ecuación I.12).



En estudios anteriores se ha comprobado que la mayoría de los compuestos que poseen el anillo 1,2,4-trioxano, y que presentan actividad antimalárica es estable a altas temperaturas; inclusive algunos de ellos resisten un calentamiento a temperaturas 50 °C por encima de sus puntos de fusión. Jefford y col., 1991-a y 1991-b, han demostrado mediante un estudio termogravimétrico de la descomposición térmica de una serie de 1,2,4-trioxanos bicíclicos *cis*-fusionados, que tanto los líquidos como los sólidos se descomponen a temperaturas entre 114 y 180 °C. La similitud de las curvas termogravimétricas obtenidas experimentalmente indican que el mecanismo de descomposición es el mismo para todos los trioxanos.

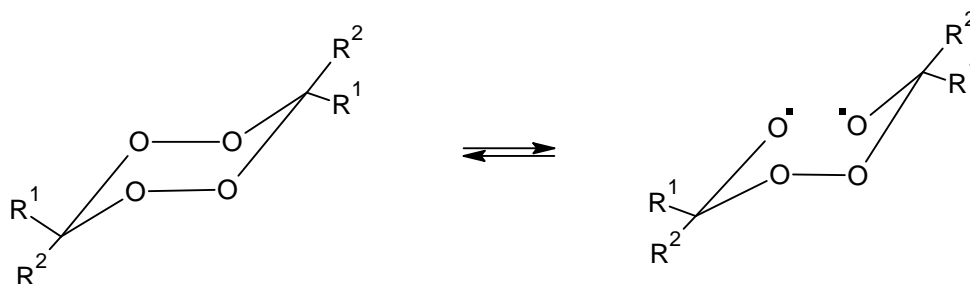
La descomposición de algunos 1,2,4-trioxanos en presencia de TiCl₄ origina como productos principales hidroximetil-fenil-cetona, benzaldehído y fenol. El mecanismo de reacción procede con la formación de un complejo de coordinación con TiCl₄, el cual interacciona con el enlace O-O. Luego de la ruptura del enlace peroxídico el grupo fenilo migraría sobre el C6 para originar, finalmente, la mezcla de productos observada (ecuación I.13) (Jefford y col., 1991-a y 1991-b).



I.6.2. FAMILIA DE 1,2,4,5-TETROXANOS SUSTITUIDOS

Con respecto a la familia de 1,2,4,5-tetroxanos, existen numerosos estudios sobre la reacción de termólisis en solución de diversos compuestos relacionados. En algunos de ellos se estudia la influencia del medio donde se desarrolla la reacción y en otros se analiza la influencia de los sustituyentes presentes en el anillo de sus moléculas (Cafferata y col., 1984, 1990, 1991).

Mc Cullough y col. (1980-b) fueron los primeros autores en estudiar y analizar los productos mayoritarios de la descomposición térmica de peróxidos cíclicos derivados de cetonas. Los resultados obtenidos permiten postular que la descomposición térmica de 1,2,4,5-tetroxanos ocurriría a través de un mecanismo en etapas que se inicia por la ruptura homolítica de uno de los enlaces O-O de las moléculas, con formación del correspondiente birradical intermediario (Esquema I.14). Este modelo propuesto también es aplicable en general a todos los miembros de las familias de 1,2,4-trioxanos y de 1,2,4,5-trioxazinas.



Esquema I.14

En general, esta primera etapa considerada como determinante de la velocidad de la reacción, se puede explicar teniendo en cuenta las energías de enlace involucradas en esas estructuras. Por ejemplo, la energía de disociación del enlace O-O, determinada en fase gaseosa para el 3,3,6,6-tetrametil-1,2,4,5-tetroxano (DPA, diperóxido cíclico de acetona) es de aproximadamente 34 kcal/mol, considerablemente menor que las energías correspondientes a los enlaces restantes C-O, C-C o C-H. De este modo, es posible postular que la reacción unimolecular se inicia con la ruptura del enlace O-O, dando lugar a la formación de un birradical. Posteriormente esta especie sufrirá rupturas C-C o C-O, originando los productos observados para cada molécula en particular. El análisis de productos en el caso de 1,2,4,5-tetroxanos (Cafferata y col., 1991), 1,2,4,5-trioxazinas (Cafferata y col., 1995-b) y 1,2,4-trioxanos (Eyler y col., 1999; Cafferata y col., 2000-a; Cafferata y col., 2002), ha permitido verificar el mecanismo propuesto. Cabe considerar además, que este mecanismo se ve influenciado por diversos factores como el tamaño del anillo molecular, los sustituyentes presentes en la estructura, las características del medio de reacción, entre otros.

Por otro lado, diversos trabajos muestran un verdadero efecto del solvente para la descomposición térmica unimolecular de 1,2,4,5-tetroxanos sustituidos (Cafferata y col., 1990; Cafferata y col., 1991; Castellanos y col., 1999; Eyler y col., 2004; Bustillo y col., 2006).

I.7. EFECTO DE SOLVENTE SOBRE LA REACCIÓN DE DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA EN SOLUCIÓN DE COMPUESTOS CON ENLACE PEROXÍDICO

I.7.1. DIPEROXIDO CICLICO DE ACETONA.

La reacción de termólisis para el 3,3,6,6-tetrametil-1,2,4,5-tetroxano (DPA, diperoxido cíclico de acetona) ha sido estudiada en solución de *n*-octano, tolueno, acetofenona, acetonitrilo, benceno, 2-propanol, ácido acético, metanol, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano y *n*-octanol (Tabla I.1.)

En todos los casos la reacción de descomposición térmica en solución estudiada para un ámbito de temperaturas 130-166 °C, y concentración inicial del peróxido del orden 10^{-2} M, cumple con una ley cinética de primer orden con respecto al peróxido, hasta conversiones *ca.* 60 %. La influencia de la temperatura sobre los valores de las constantes correspondientes a la reacción unimolecular (k_{exp}) representada mediante la ecuación de Arrhenius permiten suponer que los parámetros de activación determinados pertenecen a un proceso simple, que se inicia con la ruptura homolítica del enlace O-O, tal como se ha descrito anteriormente.

El estudio del efecto de solvente de acuerdo al criterio de Leffler (1955), arroja una representación prácticamente lineal. El gráfico ΔH^\ddagger vs ΔS^\ddagger muestra una compensación entálpica-entrópica; cuanto más negativos son los cambios de la entropía (que implica la disminución que se produciría en los grados de libertad de las moléculas del reactivo al pasar a un estado de transición más bien rígido), menor es la variación de entalpía del estado de transición. Esto hace suponer que la termólisis tiene lugar con ruptura de un enlace O-O de la molécula de peróxido, asistida por el solvente (Cafferata y col., 1991).

Los resultados obtenidos permiten considerar a los sistemas estudiados como una “serie de reacciones”, entendidas como aquellas que tienen un mecanismo común de reacción.

Tabla I.1. Parámetros de activación y valores de k_{exp} correspondientes a la reacción de termólisis de DPA en diferentes solventes, $T = 140^\circ\text{C}$.

Solvente	$10^6 \times k_{\text{exp}}$ [s ⁻¹], 140 °C	ΔH^\ddagger [kcal mol ⁻¹] ^a	ΔS^\ddagger [cal mol ⁻¹ K ⁻¹] ^a	Referencia
<i>n</i> -octano	0,24 ^a	43,0 ± 2,7	17,8 ± 6,4	Cafferata, 1991
Acetofenona	2,86 ^b	36,6	6,8	Cafferata, 1991
Benceno	1,19	35,5 ± 1,1	1,4 ± 0,3	Cafferata, 1990
Acetonitrilo	0,88 ^a	33,0 ± 1,0	-3,2 ± 1,5	Cafferata, 1991
Tolueno	1,73	28,9 ± 0,4	-13,7 ± 1,0	Cafferata, 1991
Metanol	9,70	26,9 ± 0,3	-16,9 ± 0,6	Leiva, 1998
Tetrahidrofurano	39,0	21,5	-27,3	Leiva, 2000
2-propanol	45,3	19,4 ± 1,3	-31,4 ± 3,5	Cañizo, 1992
1,4-dioxano	4,84	30,7 ± 1,5	-9,2 ± 3,5	Nesprías, 2009
Ac. Acético	57,8 ^b	13,3 ± 4,4	-43,7 ± 10,5	Moriganov, 1962
<i>n</i> -octanol	12,7	25,8 ± 0,3	-19,1 ± 0,6	Leiva y col. 2009

^a Valor determinado a $T = 135,0^\circ\text{C}$; ^b Valor determinado a $T = 137,5^\circ\text{C}$

Así, la termólisis del DPA, en los distintos solventes que ha sido estudiada, tendría el mecanismo de descomposición iniciado por la ruptura homolítica de un enlace O-O del diperoxido que lleva a la formación de un birradical como intermediario de la reacción, siendo ésta la etapa determinante en la velocidad de la reacción. En los solventes comparados el mecanismo propuesto se confirma por la obtención de acetona como producto mayoritario. La termólisis en metanol mostró formación de subproductos minoritarios, pero el origen de los mismos se debe principalmente a reacciones secundarias que experimenta la acetona en ese medio alcohólico (Leiva y col., 1998).

I.7.2. DIPEROXIDO CICLICO DE PINACOLONA

Cafferata y col., 1990 y 1991, presentan resultados del estudio de la descomposición térmica unimolecular del 3,6-diterbutil-3,6-dimetil-1,2,4,5-tetroxano (DPP, diperoxido cíclico de pinacolona) en solventes como *n*-octano, benceno, acetonitrilo, tolueno, 1,4-dioxano y ácido acético. La reacción de termólisis se estudió en un amplio ámbito de temperaturas, 100-160°C dependiendo de cada sistema.

De acuerdo a los resultados obtenidos (Tabla I.2) la constante de velocidad correspondiente a la descomposición térmica del DPP no es sensiblemente afectada cuando la reacción se lleva a cabo en benceno (Cafferata y col., 1990), acetonitrilo, *n*-octano y tolueno (Cafferata y col., 1991). Además, se ha comprobado que solventes de mayor polaridad, como por ejemplo 2-propanol, ácido acético (Cafferata y col., 1991) o 2-metoxietanol (Eyler y col., 2002), aceleran la descomposición de la especie en solución.

Según Nespriás (2009), el DPP presenta una gran reactividad en solución de 1,4-dioxano, la cual es mayor a la observada para otros diperóxidos. Este autor considera probable que este efecto se relacione con el volumen molecular, ya que los sustituyentes terbutilo, al ser más voluminosos, dificultan la interacción con las moléculas del solvente, lo que determina una velocidad de descomposición mayor.

El efecto del solvente sobre la k_{exp} fue estudiado a través de la representación del logaritmo natural de la constante de velocidad para la descomposición del DPP en distintos solventes en función del parámetro empírico de polaridad de los mismos, $E_T(30)$, determinado por Reichardt y Dimroth (1968). Los resultados demuestran que a medida que aumenta la polaridad del solvente, determinada a través del parámetro $E_T(30)$, también aumenta la velocidad de descomposición del peróxido. Sin embargo, esta correlación no es lineal, lo que permite sugerir que las interacciones específicas soluto/solvente son condicionantes de la reactividad del DPP en solución. Por otro lado, puede observarse que los parámetros de activación correspondientes a las determinaciones cinéticas en 2-metoxietanol (Tabla I.2) son muy superiores a aquellos observados en los otros solventes (Eyler y col., 2002). El elevado valor hallado para la entropía de activación en 2-metoxietanol es comparable al informado para la descomposición térmica de una trioxazina sustituida en ácido acético (Cafferata y col., 1995-b).

Eyler y col., 2002 demuestran la existencia de una compensación lineal entre los parámetros de activación para la descomposición térmica del DPP en distintos solventes de acuerdo con el criterio de Leffler (1955), y la

temperatura isocinética cae dentro del rango de temperaturas experimentales. Sin embargo, la reacción de descomposición térmica del DPP es afectada por solventes de diferentes características fisicoquímicas, por lo que los autores postulan que en la serie de reacciones consideradas, donde el mecanismo de reacción es común y corresponde a la ruptura homolítica unimolecular del enlace O-O, se ponen de manifiesto diferentes mecanismos de interacción soluto/solvente, a los cuales pueden atribuirse los cambios en los valores de los parámetros de activación.

Tabla I.2. Valores de los parámetros de activación y constantes de velocidad (k_{exp}) correspondientes a la descomposición térmica de DPP a 140 °C en diferentes solventes.

Solvente	$10^5 \times k_{\text{exp}}$ [s ⁻¹]	ΔH^\ddagger [kcal mol ⁻¹] ^a	ΔS^\ddagger [cal mol ⁻¹ K ⁻¹] ^a	Referencia
Benceno	27,4	29,8 ± 0,6	-1,5 ± 1,5	Cafferata, 1990
Ac. Acético	43,4	32,2 ± 1,4	5,3 ± 3,6	Cafferata, 1991
Acetonitrilo	30,5	34,6 ± 0,6	10,8 ± 1,5	Cafferata, 1991
<i>n</i> -octano	23,2	37,5 ± 0,2	12,3 ± 0,5	Cafferata, 1991
2-metoxietanol	75,8	43,8 ± 1,0	31,9 ± 2,6	Eyler, N., 2002
Tolueno	29,6	34,6 ± 1,2	8,8 ± 3,0	Cafferata, 1991
1,4-dioxano	56,0	30,4 ± 1,2	-3,2 ± 3,0	Nesprias, 2009

I.7.3. DIPEROXIDO CICLICO DE ACETOFENONA

La descomposición térmica unimolecular del diperoxido cíclico de acetofenona (*trans*-3,6-dimetil-3,6-difenil-1,2,4,5-tetraoxaciclohexano, DPAF) ha sido estudiada en solución de acetonitrilo, 1,4-dioxano, metanol y mezclas 2-propanol/benceno 1:1 (V/V) para un amplio ámbito de temperaturas $\Delta T = 45^\circ\text{C}$ ($140\text{--}185^\circ\text{C}$) y concentraciones de DPAF *ca.* 10^{-4} M (Eyler y col., 2004). Los autores analizan el efecto de solvente producido en la termólisis de este diperoxido, incluyendo datos obtenidos previamente en solución de benceno (Cafferata y Mirífico, 1982).

En todos los casos el DPAF sigue una cinética de pseudo primer orden hasta conversiones del peróxido *ca.* 70%. Del análisis de la correlación del logaritmo de las k_{exp} determinadas a 150°C (en los solventes estudiados) con el parámetro empírico $E_T(30)$ (Dimroth y col., 1963) correspondiente a cada solvente, se observó que un aumento en la polaridad del medio aumenta la velocidad de termólisis del DPAF en solución, siguiendo una dependencia lineal.

Esta conclusión está de acuerdo con los valores de entalpía y entropía de activación determinados en dichos solventes. Este comportamiento se podría explicar teniendo en cuenta que el complejo activado tiene un carácter más polar que el estado inicial y por lo tanto hay una mayor solvatación en solventes polares. Sin embargo, el 1,4-dioxano queda excluido de esta correlación, poniendo en evidencia que otros factores, además de la polaridad, son condicionantes de la reactividad del tetroxano.

Los parámetros de activación calculados en los diferentes solventes corresponden a un proceso simple, el cual podría representarse por la ruptura

homolítica unimolecular del enlace O-O, tal como se ha mencionado anteriormente para este tipo de compuestos.

Tabla I.3. Valores de los parámetros de activación y constantes de velocidad (k_{exp}) correspondientes a la descomposición térmica de DPAF a 160 °C en diferentes solventes.

Solvente	$10^5 \times k_{\text{exp}}$ [s ⁻¹]	ΔH^\ddagger [kcal mol ⁻¹] ^a	ΔS^\ddagger [cal mol ⁻¹ K ⁻¹]	Referencia
Metanol	12,8	26,8 ± 1,0	-15,3 ± 2,3	Eyler y col., 2004
2-propanol-benceno	19,5	27,8 ± 1,3	-12,1 ± 3,2	Eyler y col., 2004
1,4-dioxano	3,85	30,6 ± 1,3	-8,5 ± 3,1	Eyler y col., 2004
Acetonitrilo	4,11	37,6 ± 0,5	6,7 ± 1,2	Eyler y col., 2004
Benceno	1,70	38,8 ± 1,0	8,0 ± 1,2	Cafferata, 1990

I.7.4. DIPEROXIDO CICLICO DE BENZALDEHIDO

Bustillo y col., 2006, analizaron el efecto de solvente en la reacción de descomposición térmica del diperoxido cíclico de benzaldehído (3,6-difenil-1,2,4,5-tetraoxaciclohexano, DPB) en solución de tolueno, benceno, tetrahidrofurano y metanol para un ámbito de temperaturas $\Delta T = 36^\circ\text{C}$ (130-166 °C) y concentraciones de DPB ca. 10^{-3} M.

Los resultados obtenidos en este trabajo indican un comportamiento

similar al obtenido en los diperoxidos mencionados anteriormente. En todos los casos la reacción de descomposición térmica en solución cumple con una ley cinética de primer orden con respecto al peróxido, hasta conversiones *ca.* 60 %. Los valores de los parámetros de activación determinados en tolueno y metanol muestran una variación importante de 8 kcal/mol para la entalpía y de 14 cal/mol K para la entropía, tal como se muestra en la Tabla I.4.

Tabla I.4.: Valores de los parámetros de activación y constantes de velocidad (k_{exp}) correspondientes a la descomposición térmica de DPB en diferentes solventes.

Solvente	$10^5 \times k_{\text{exp}}$ [s ⁻¹] ^a	ΔH^\ddagger [kcal mol ⁻¹]	ΔS^\ddagger [cal mol ⁻¹ K ⁻¹]	ΔG^\ddagger [kcal mol ⁻¹]
Tolueno	0,72	30,7 ± 0,6	-8,3 ± 1,5	34,2 ± 0,6
Benceno	1,11	32,8 ± 1,1	-2,3 ± 0,3	33,8 ± 1,1
Tetrahidrofurano	7,90	27,0 ± 0,4	-12,3 ± 0,5	32,2 ± 0,4
Metanol	13,60	24,8 ± 0,8	-16,7 ± 1,8	31,8 ± 0,8

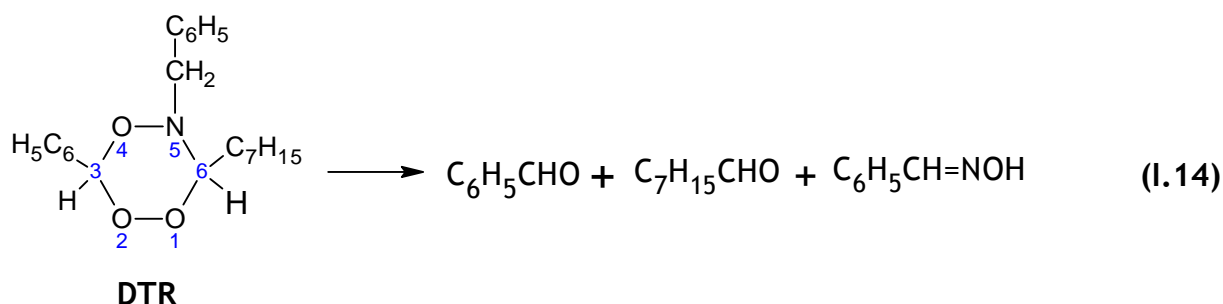
^a Valores determinados a T=140 °C

Por otro lado, los autores presentan el tratamiento de los datos cinéticos propuesto por Exner (1970), con lo que se confirma la existencia de una relación isocinética para los solventes benceno, tetrahidrofurano y metanol, con un único mecanismo de reacción iniciado por la ruptura homolítica de la

unión O-O, con formación de un birradical intermediario en la etapa determinante de la velocidad de la reacción, pues la representación de $\ln k$ vs. T^{-1} muestra una correlación lineal y se produce la intersección de las líneas correspondientes a cada solvente en un punto. Sin embargo para el tolueno, también se observa una correlación lineal pero la intersección ocurre en un punto que se encuentra ligeramente alejado del punto de intersección común observado para los solventes mencionados previamente.

I.7.5. 1,2,4,5-TRIOXAZINAS

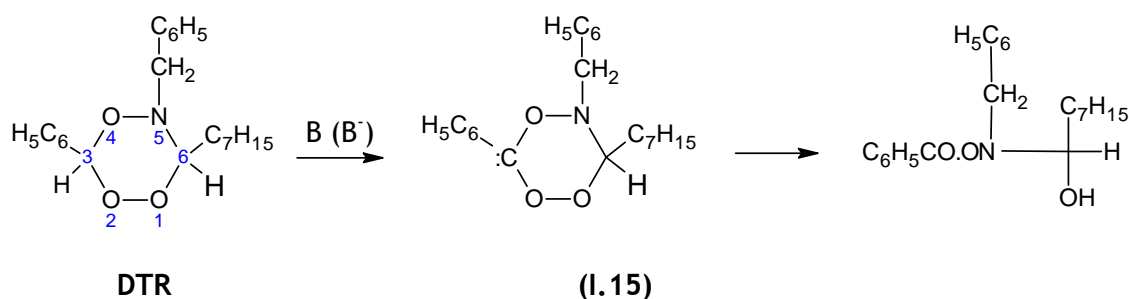
Mori y col., 1992, presentan los resultados de la reacción de descomposición de dihidro-3-fenil-5-bencil-6-heptil-1,2,4,5-trioxazina (**DTR**) en solución de benceno a reflujo durante 8 horas. Los productos obtenidos en esta termólisis son: benzaldehído (78%), octanal (78%) y oximabenzaldehído (20%), quedando un 11% de DTR sin reaccionar (Ecuación I.14).



De este modo, se propone al igual que para los 1,2,4,5-tetroxanos, un mecanismo homolítico en etapas, donde se considera la posibilidad de la ruptura de los enlaces O-O y N-O en la etapa inicial.

Por otro lado, el tratamiento de DTR con trietilamina a temperatura ambiente por 90 horas da como productos una mezcla de nitrona y ácido

benzoico, con rendimientos de 34 y 59%, respectivamente. Con exceso de etóxido de sodio en etanol a temperatura ambiente por 24 horas, DTR da nitrona (49%) y ácido benzoico (93%), como también algo de octanal (18%) y oximabenzaldehído (20%). La descomposición catalizada por bases de esta trioxazina resulta ser generalmente consistente con una abstracción inicial del hidrógeno C3 ácido, seguido por una reorganización del sistema del anillo, Ecuación I.15.



Esta secuencia de reacciones puede ser comparada a la obtenida en la descomposición de 1,2,4-trioxanos en condiciones de reacción equivalentes. Los resultados demuestran un comportamiento similar en ambos casos.

Cafferata y col., 1995-b, estudiaron la reacción de descomposición térmica de dihidro-3,6-difenil-5-bencil-1,2,4,5-trioxazina, en solución de benceno, tolueno y metanol, para concentraciones iniciales de 0,004-0,013 M y un rango de temperaturas 80-120°C.

En estos solventes la reacción sigue una cinética de primer orden hasta ca. 50% de conversión de DHT. Sin embargo, a temperaturas y concentraciones iniciales más altas, se observa descomposición inducida de la trioxazina, lo que supone la presencia de radicales libres.

Los valores de constante para la reacción de pseudo primer orden en solución de ácido acético (0,004 M) para temperaturas de 40 y 50 °C dan parámetros de activación significativamente mayores a los obtenidos para esta misma molécula en los otros medios de reacción, lo que indica una fuerte influencia del solvente en la descomposición térmica de estas moléculas.

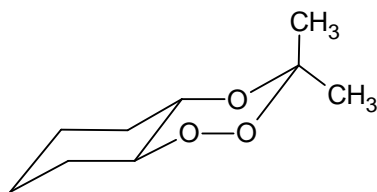
El análisis de productos de la reacción de termólisis en solución de benceno, metanol y ácido acético indican la formación de benzaldehído y oxima benzaldehído, lo que favorece el mecanismo propuesto anteriormente.

1.7.6. DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA DE *TRANS*-3,3-DIMETIL-5,6-TETRAMETILEN-1,2,4-TRIOXACICLOHEXANO EN SOLUCIÓN

Existen relativamente muy pocos estudios en la literatura referidos a la reacción de descomposición térmica de 1,2,4-trioxanos en solución, (Cafferata , 1993; Jefford y col., 1991 a y b; Eyler y col., 1999; Cafferata y col., 2000-a, 2000-b, 2001-a, 2002, 2003). El análisis de efecto de solvente, así como de efecto de sustituyentes es un campo que se encuentra actualmente en desarrollo y que permite postular mecanismos de reacción de estos compuestos.

Eyler y col. (1999) analizaron el efecto de solvente sobre la reacción de descomposición térmica del *trans*-3,3-dimetil-5,6-tetrametilen-1,2,4-trioxaciclohexano (T), Esquema I.15, en solución de 2-propanol, 2-metoxietanol, benceno, tolueno y 1,4-dioxano. La reacción de termólisis de T se estudió en un intervalo de temperaturas de 135-165 °C, para concentraciones iniciales del trioxano del orden 10^{-2} M. En el mismo trabajo se incluye también

el estudio de la reacción de termólisis en solución de *n*-octano degasificado, (Schuster y Bryant, 1978).



Esquema I.15

Los resultados obtenidos experimentalmente demuestran que en todos los casos la reacción de termólisis del trioxano T cumple con una ley cinética de primer orden hasta conversiones del peróxido de *ca.* 60%. La linealidad de las representaciones de Arrhenius para un amplio ámbito de temperaturas ($\Delta T = 30^\circ \text{C}$) sugiere que los valores de los parámetros de activación obtenidos en los distintos solventes (Tabla I.5) corresponden a un mecanismo de reacción simple unimolecular. Dicho mecanismo se inicia con la ruptura homolítica del enlace O-O, comprobándose la existencia de un marcado efecto de solvente sobre las constantes de velocidad, los parámetros de activación y los productos de la reacción considerada.

Por otro lado, se encuentran variaciones en los valores de entalpía y entropía de activación, no así en los correspondientes a la energía libre. Además, los cambios observados en las constantes de velocidad en los diferentes medios de reacción y los productos encontrados (Tabla I.6) confirman mecanismos diferentes de interacción trioxano-solvente.

Finalmente, cuando se aplican diferentes criterios de tratamiento de los datos cinéticos, como son los de Leffler (1955) y Exner (1970 y 1972), se obtiene concordancia de resultados.

Tabla I.5: Parámetros de Activación correspondientes a la reacción de termólisis de T a una temperatura de 160 °C en solución

Solvente	ΔH^\ddagger [kcal mol ⁻¹]	ΔS^\ddagger [cal mol ⁻¹ K ⁻¹]	ΔG^\ddagger [kcal mol ⁻¹]
2-propanol	30,7 ± 2,0	-5,4 ± 4,6	33,0 ± 2,0
2-metoxietanol	24,6 ± 1,8	-18,3 ± 4,3	32,6 ± 1,8
Benceno	37,6 ± 1,1	8,6 ± 2,6	33,8 ± 1,1
Tolueno	34,9 ± 1,1	1,1 ± 1,0	34, ± 1,0
1,4-dioxano	24,0 ± 1,1	-19,8 ± 2,6	32,6 ± 1,1
<i>n</i> -octano	39,2 ± 0,2	12,2 ± 0,5	33,9 ± 0,2

Posteriormente Cafferata y col. (2003) compararon la cinética de las reacciones de descomposición térmica de artemisinina (Esquema I.3) y el trioxano T en solución de metanol entre las temperaturas de 100,1 °C y 171,4 °C. Se determinaron las constantes de velocidad de pseudo primer orden de ambos peróxidos cíclicos hasta conversiones de ca. 60%. Los valores de los parámetros de activación y los productos de reacción indican rupturas homolíticas de la unión O-O de sus moléculas como paso determinante de las velocidades de reacción, seguido de fragmentaciones en etapas. La energía libre de activación (ΔG^\ddagger) para la reacción de artemisinina en benceno, calculada en el mencionado ámbito de temperaturas es de 30,7 kcal/mol, menor al obtenido para el trioxano T, los que son evaluados considerando sus diferentes configuraciones moleculares.

Tabla I.6: Productos encontrados correspondientes a la reacción de descomposición térmica unimolecular de T en diferentes solventes.

Solvente	Productos
2-propanol	Acetona Hexanodial (adipaldehído) Metano
1,4-dioxano	Acetona (30%)
2-metoxietanol	Acetona Metano <i>trans</i> -1,2-ciclohexanodiol
Metanol ^a	Ciclopentenal Hexanodial (adipaldehído) <i>trans</i> -1,2-ciclohexanodiol (trazas) Acetona (trazas)
Benceno	Acetona Hexanodial (adipaldehído) <i>trans</i> -1,2-ciclohexanodiol (trazas)
Tolueno	Benzaldehído Acetona Hexanodial (adipaldehído) <i>trans</i> -1,2-ciclohexanodiol, bibencilo y alcohol bencílico (trazas)

^a Cafferata y col. (2003)

I.7.7. DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA DE 1,2,4-TRIOXANOS SUSTITUIDOS EN SOLUCIÓN

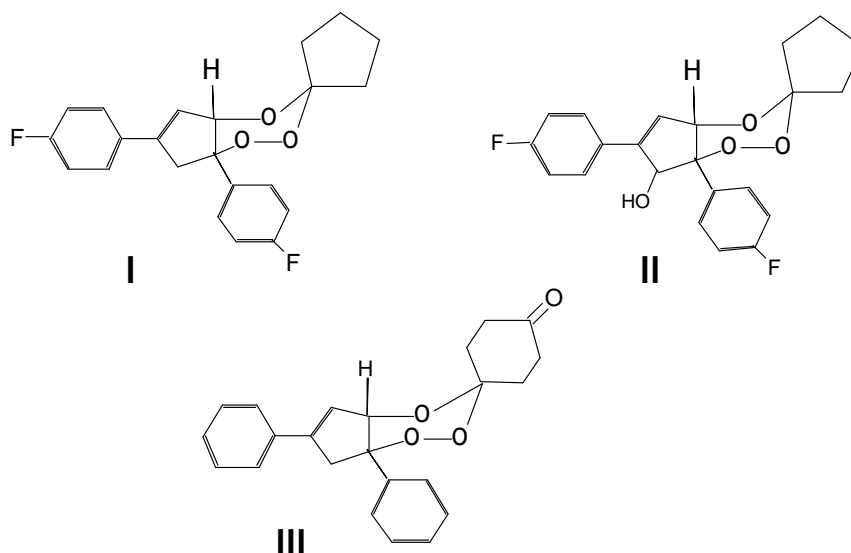
En esta sección se presentan los resultados obtenidos del estudio cinético en solución de 1,2,4-trioxaciclohexanos sintetizados y purificados originalmente por Jefford y col., (1995-b) y donados al Dr. Lázaro F. R. Cafferata para su posterior estudio (Esquema I.16).

Los trioxanos *cis*-6-(4-fluorfenil)-5,6-[2(4-fluorfenil)-propiliden-3,3-tetrametilen-1,2,4-trioxaciclohexano (I) y *cis*-6-(4-fluorfenil)-5,6-[2(4-fluorfenil)-hidroxipropiliden]-3,3-tetrametilen-1,2,4-trioxaciclohexano (II) han sido estudiados en solución de metanol (Cafferata y col., 2000-a) y *n*-hexano (Cafferata y col., 2002) y el *cis*-6-fenil-5,6-(2-fenilpropiliden)-3,3-(pentan-3-ona)-1,2,4-trioxaciclohexano (III) en solución de 1,4-dioxano (Nesprías, 2009).

La reacción de descomposición térmica de I y II en solución metanólica fue estudiada para un rango de temperaturas y concentración inicial del trioxano de 120,2-155,2 °C y $(1,05-247) \times 10^{-5}$ M respectivamente. Los resultados demuestran que a cada temperatura la reacción de termólisis cumple con una ley cinética de primer orden hasta conversiones *ca.* 98 % para el trioxano I y *ca.* 84% para el trioxano II. Los valores de las constantes de velocidad correspondientes a la reacción unimolecular (k_{exp}) determinadas a cada temperatura para diferentes concentraciones iniciales del trioxano, permiten deducir que los procesos de descomposición inducida, producidos por el ataque de especies reactivas sobre las moléculas del trioxano son insignificantes.

Los valores de los parámetros de activación para las reacciones de termólisis de I y II (Tabla I.8) corresponden a un proceso simple que se inicia

con la ruptura homolítica del enlace O-O. Posteriormente el birradical formado experimenta fragmentaciones dando los productos correspondientes (Tabla I.9).



Esquema I.16

Por otro lado, la reacción de descomposición térmica de I y II en solución de *n*-hexano fue estudiada para un rango de temperaturas y concentración inicial del trioxano de 120,2-180,2 °C y $(1,35-26,3) \times 10^{-4}$ M respectivamente.

Los resultados obtenidos en este solvente demuestran que a cada temperatura la reacción de termólisis cumple con una ley cinética de primer orden hasta conversiones *ca.* 93-94 % para ambos trioxanos. Los valores de las constantes de velocidad correspondientes a la reacción de termólisis demuestran que en los dos trioxanos estudiados la reacción en metanol es mucho más rápida que en *n*-hexano, lo que permite postular un apreciable efecto de solvente sobre la reactividad de estos compuestos (Tabla I.7).

Los valores correspondientes a los parámetros de activación en *n*-hexano

son similares a los obtenidos en solución de metanol, de modo que reflejan que la influencia de los diferentes grupos atómicos sustituyentes en las moléculas, sobre la ruptura unimolecular de I y II, es prácticamente despreciable dado su distancia de la unión O-O involucrada en la etapa determinante de la velocidad de reacción.

Tabla I.7. Valores de los parámetros de activación y constantes de velocidad (k_{exp}) a $T=130,2\text{ }^{\circ}\text{C}$ correspondientes a la descomposición térmica de I y II en solución

Solvente Trioxano	$10^5 \times k_{\text{exp}}$ [s ⁻¹] ^a	ΔH^{\ddagger} [kcal mol ⁻¹]	ΔS^{\ddagger} [cal mol ⁻¹ K ⁻¹]	ΔG^{\ddagger} [kcal mol ⁻¹]
Metanol I	91,1	$28,7 \pm 0,6$	$-1,8 \pm 1,4$	$29,1 \pm 0,6$
<i>n</i> -Hexano I	14	$31,1 \pm 0,8$	$0,4 \pm 2,1$	$30,9 \pm 0,7$
Metanol II	78,5	$29,0 \pm 0,7$	$-1,5 \pm 1,8$	$29,6 \pm 0,7$
<i>n</i> -Hexano II	4,2	$31,7 \pm 0,7$	$0,6 \pm 1,7$	$31,4 \pm 0,7$

En la Tabla I.8 se presentan los productos obtenidos de la reacción de termólisis de I y II en ambos solventes estudiados. Del análisis surge que la primera etapa en el mecanismo de termólisis de los 1,2,4-trioxanos estudiados, correspondería a la ruptura homolítica, dentro de la “caja del solvente”, de la unión peroxídica de sus moléculas originando los correspondientes birradicales. Las subsiguientes reacciones de descomposición del birradical inicial son

consistentes con la formación de los productos observados, con un típico mecanismo en etapas.

Tabla I.8. Productos encontrados correspondientes a la reacción de descomposición térmica unimolecular de I y II en solución

Solvente	Productos
Metanol I	Ciclopentanona 1-metil-1-metoxi-ciclopentano Ácido 4-fluorbenzoico 3-(4-fluorfenil)-4-(4-flourbenzoil)-2-butenal 3,5-di-(4-fluorfenil)-5-metoxi-3-ciclopentenol 1,4-di-(4-fluorfenil)- 2-metoxi-3-ciclopentenol 1,4-di-(4-fluorfenil)- 3,4-dimetoxi-ciclopenteno
<i>n</i> -Hexano I	Ciclopentanona 1,3-di-(4-fluorfenil)-3-ciclopenten-1-ol 1,4-di-(4-fluorfenil)-3-ciclopenten-1,2-diol
Metanol II	Ciclopentanona 1-metil-1-metoxi-ciclopentano 2-hidroxi-3-(4-fluorfenil)-4-(4-flourbenzoil)-3-butenal 1,3-di-(4-fluorfenil)-5-metil-2-ciclopenten-1,4-diol 2,4-di-(4-fluorfenil)-4-metoxi-2-ciclopentenol 2,4-di-(4-fluorfenil)-5-metil-4-metoxi-2-ciclopentenol 2,4-di-(4-fluorfenil)-4,5-dimetoxi-2-ciclopentenol
<i>n</i> -Hexano II	Ciclopentanona 2-hidroxi-3-(4-fluorfenil)-4-(4-flourbenzoil)-3-butenal 2,4-di-(4-fluorfenil)-2-ciclopenten-1,4-diol

I.8. OBJETIVOS DEL PRESENTE TRABAJO DE TESIS

- Estudiar la cinética de la reacción de descomposición térmica del 1,2,4-trioxano sustituido (AJ-30) en solución de solventes de diferentes propiedades fisicoquímicas (benceno, tolueno, metanol, 2-propanol, 1,4-dioxano, *n*-hexano y acetonitrilo) a fin de contribuir al conocimiento del comportamiento de este compuesto cuya actividad antimalárica ha sido comprobada.
- Determinar los parámetros cinéticos y de activación y evaluar el efecto del solvente sobre los mismos.
- Identificar los productos y analizar el mecanismo de la reacción de descomposición térmica del 1,2,4-trioxano sustituido (AJ-30) en solución.
- Comparar los datos cinéticos determinados para la reacción de descomposición térmica de AJ-30 en solución, con los obtenidos para otros 1,2,4-trioxanos sustituidos, a fin de realizar diferentes correlaciones y evaluar el efecto de sustituyentes sobre la reactividad del anillo del 1,2,4-trioxano.

CAPITULO II

PARTE EXPERIMENTAL

II. 1. MATERIALES

- II.1.1. Purificación de solventes y reactivos
- II.1.2. Descripción de los equipos utilizados
- II.1.3. Preparación de las muestras de AJ-30-solvente para los ensayos de termólisis

II. 2. METODOS DE ANÁLISIS UTILIZADOS

- II.2.1. Determinación cuantitativa de AJ-30 en solución
- II.2.2. Determinación cuantitativa de los productos de la reacción de descomposición térmica del AJ-30

II. 3. DETERMINACIONES CINÉTICAS

- II.3.1. Cálculo de las constantes de velocidad de descomposición térmica del AJ-30 en solución
- II.3.2. Descomposición térmica del AJ-30 en distintos solventes
- II.3.3. Descomposición térmica del trioxano I en distintos solventes
- II.3.4. Descomposición térmica del trioxano III en metanol
- II.3.5. Cálculo de los parámetros de activación y sus errores correspondientes
- II.3.6. Análisis del efecto de solvente en la reacción de Descomposición Térmica del AJ-30 en solución
- II.3.7. Parámetros de activación. Relación Isocinética
- II.3.8. Causas probables de error en las determinaciones experimentales

II.1. MATERIALES

II.1.1. PURIFICACIÓN DE SOLVENTES Y REACTIVOS

Agua: Se utilizó el producto comercial marca Sintorgan S. A., grado HPLC.

Acetonitrilo: El producto comercial marca Fisher Scientific, calidad óptima, grado HPLC se empleó para las experiencias de cinética y como fase móvil en el análisis por HPLC.

Benceno: El producto comercial (Merck, calidad p. a.) se secó sobre sodio metálico durante 24 h y luego se destiló sobre sodio, siendo su punto de ebullición 78-79 °C (Riddick y Bunger, 1970). El control de su pureza se realizó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

1,4-dioxano: El producto comercial (Mallinckrodt, calidad p.a.) se dejó sobre sodio metálico en reposo durante 24 h y luego se destiló sobre sodio, recogiendo la fracción de punto de ebullición 95-96 °C (Riddick y Bunger, 1970).

n-Hexano: Se utilizó el producto comercial marca EM Science, grado HPLC.

Metanol: El producto comercial (Merck, calidad p.a.) se purificó por destilación fraccionada sobre Na₂EDTA (sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético), a fin de eliminar trazas de iones metálicos presentes en el solvente (Wilson y col., 1973; Richardson y col., 1975), recogiendo la fracción de punto de ebullición 64-65 °C. El control de su pureza se realizó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

Para los análisis se utilizó como fase móvil **Metanol** marca EM Science, grado HPLC.

2-propanol: El producto comercial (Mallinckrodt, calidad p.a.) se trató con la

sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético ($\text{Na}_2\text{-EDTA}$), dejándolo en reposo en un erlenmeyer tapado 24 horas con agitación ocasional. Finalmente se destiló recogiendo la fracción principal a 82-83 °C.

Tolueno: El producto comercial (Merck, calidad p.a.), se purificó por destilación fraccionada, con un intervalo de punto de ebullición de 110-111 °C (Riddick y Bunger, 1970).

Sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA): Se utilizó el producto comercial (Merck, calidad p.a.).

Trioxano AJ-30 (Esquema I.1): se empleó una sustancia cristalina de color verde- amarillento sintetizada por el Dr. Charles W. Jefford y colaboradores en 1993 (Univ. de Ginebra, Suiza), según se menciona en el Capítulo I del presente trabajo. Esta sustancia se purificó por el método de recristalización, utilizando metanol como solvente, hasta intervalo de punto de fusión 83-85 °C. Posteriormente, se realizó un análisis por HPLC del compuesto en las condiciones indicadas para las determinaciones cinéticas, demostrando la presencia de un único pico cromatográfico.

Trioxanos I y III (Esquema I.16): según la bibliografía el compuesto identificado como I se sintetizó utilizando una técnica similar a la mencionada para el trioxano AJ-30 (Sección I.4. del Capítulo Introducción), desde 1,4-di-(4-fluorfenil)-ciclopenta-1,3-dieno con un rendimiento de la mezcla racémica del 66 %, mientras que para obtener el trioxano III se empleó ciclohexanona (Jefford y col., 1995-b). El grado de pureza de los trioxanos I y III se controló empleando la técnica y condiciones cromatográficas descritas en la sección II.1.2 del presente Capítulo.

II.1.2. DESCRIPCIÓN DE LOS EQUIPOS UTILIZADOS

Las experiencias de termólisis se realizaron en un **baño termostático**, marca PolyScience, provisto de un controlador digital de temperatura, con precisión de $\pm 0,1$ °C. El mismo se utilizó con aceite de silicona marca Dow Corning, $\eta = 50$ cstk.

Los análisis cuantitativos se realizaron en un **Cromatógrafo Líquido de Alta Resolución (HPLC)** marca Hewlett-Packard Modelo 1050, provisto de un detector de longitud de onda variable UV-Visible, por cromatografía de adsorción en fase reversa. Se utilizó una columna Hewlett Packard, ODS Hypersil, de 5 μm de tamaño de poro, 100 mm de longitud y 4,6 mm de diámetro interno.

El equipo posee inyector manual con loop de 20 μL y bomba de pistones en serie con válvula proporcionadora de 4 puertos, lo que permite trabajar con gradientes de elusión (hasta 4 solventes simultáneamente).

La fase móvil utilizada para el análisis del trioxano remanente y los productos de reacción fue una mezcla de metanol, acetonitrilo y agua, en proporciones determinadas para cada sistema trioxano-solvente.

El análisis de los productos de la reacción de descomposición térmica del AJ-30 se realizó mediante Cromatografía Gaseosa-Espectrometría de Masas (CG-MS) en un equipo Hewlett-Packard modelo 5890 Serie II Plus, acoplado a un detector selectivo de masas cuadrupolar HP 5972A. La separación cromatográfica se llevó a cabo utilizando una columna capilar de sílica fundida HP5-MS (5% fenilmetilsilicona entrecruzada, 30 m de longitud, 0,25 mm de diámetro interno, 0,25 μm de espesor de fase estacionaria) y helio como fase

móvil (0,8 mL/min). Las temperaturas de la interfase y la fuente de iones fueron 300 °C y 185°C, respectivamente. La temperatura del puerto de inyección se programó en el rango de temperaturas 120-180°C (modo Split). Para realizar el análisis de productos derivados de la termólisis de AJ-30 se programó el horno cromatográfico 5 min a 50 °C y una rampa de calentamiento de 20 °C/min hasta 240 °C donde se mantuvo constante durante 30 min.

II.1.3. PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS DE AJ-30-SOLVENTE PARA LOS ENSAYOS DE TERMÓLISIS

La reacción de termólisis se llevó a cabo en ampollas de vidrio Pyrex de 15 cm de longitud y 6 mm de diámetro externo cerradas al vacío.

Las ampollas fueron preparadas del siguiente modo: con un soplete, conteniendo una mezcla de gas natural y oxígeno se cerró un extremo del tubo de vidrio Pyrex, se dejó en estufa algunas horas para eliminar la humedad y luego se cargó con *ca.* 1mL de solución de trioxano-solvente preparada previamente, utilizando una pipeta pasteur. El extremo abierto se conectó a un sistema de vacío, conteniendo una trampa- enfriada con N₂ líquido- y robinetes de teflón que permiten aislar la ampolla del resto del sistema.

Posteriormente, se sumergió la ampolla en un termo con N₂ líquido (-196 °C), se dejó 2 ó 3 minutos y luego se hizo vacío ($p \leq 1$ torr) durante otros 2 ó 3 minutos más. Se cerró el paso de vacío y se retiró la ampolla del termo hasta fusión completa de la solución.

El proceso de desgasificación se repitió 3 veces con objeto de eliminar

todos los gases presentes en la solución. Por último, manteniendo la ampolla sumergida en nitrógeno líquido, se cerró con soplete de gas natural y O₂.

Las ampollas obtenidas, conteniendo la solución del trioxano en el solvente apropiado, se sumergieron en un baño termostático de aceite de silicona estabilizado a la temperatura elegida ($\pm 0,1^{\circ}\text{C}$); y se fueron extrayendo a tiempos convenientemente determinados, deteniéndose la reacción por inmersión en un baño de agua/hielo a 0°C . El trioxano remanente de las soluciones pirolizadas se cuantificó por Cromatografía Líquida de Alta Resolución.

II.2. METODOS DE ANÁLISIS UTILIZADOS

II.2.1. DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE AJ-30 EN SOLUCIÓN

Los trioxanos AJ-30, I y III poseen una estructura molecular que permitió su análisis por HPLC. Para todos los sistemas trioxano-solvente se utilizó el detector de longitud de onda variable, con $\lambda = 254\text{ nm}$ y se procedió a inyectar las muestras en cantidad igual a tres veces el volumen del loop del inyector ($60\text{ }\mu\text{l}$), de modo de asegurar un ingreso de muestra equivalente en todos los casos.

Las determinaciones cuantitativas del trioxano AJ-30 remanente en las soluciones de metanol, acetonitrilo, benceno y 1,4-dioxano se realizaron utilizando como fase móvil metanol/acetonitrilo/agua en proporción 40:40:20, con flujo de $0,8\text{ mL/min}$. En este caso el tiempo de retención del AJ-30 fue de $6,09\text{ minutos}$ (Figura II.1). En iguales condiciones cromatográficas se analizó la solución del trioxano I en acetonitrilo siendo el tiempo de retención de $6,3$

minutos. El análisis de las SOLUCIONES del trioxano III en metanol se realizaron utilizando como fase móvil metanol/acetonitrilo/agua en proporción 40:35:25, con flujo de 0,8 mL/min ($t_{r_{III}} = 6,5$ min).

Para los sistemas AJ-30-tolueno y I-tolueno se usó una mezcla metanol/acetonitrilo/agua en proporción 45:30:25, con un flujo de 0,8 mL/min, ($t_{r_{AJ-30}} = 10,6$ min) y en el caso de soluciones de AJ-30 en 2-propanol, se empleó metanol/acetonitrilo/agua en proporción 40:30:30, con un flujo de 1 mL/min. ($t_{r_{AJ-30}} = 14$ min).

El análisis de cada solución por HPLC se hizo por duplicado a fin de asegurar la reproducibilidad de los mismos, resultando áreas equivalentes. Estas áreas fueron convertidas en concentración de trioxano, relacionándolas directamente con el área correspondiente a la solución inicial problema, ya que el sistema de inyección que posee el equipo HPLC permite cuantificar sin necesidad de utilizar un patrón interno.

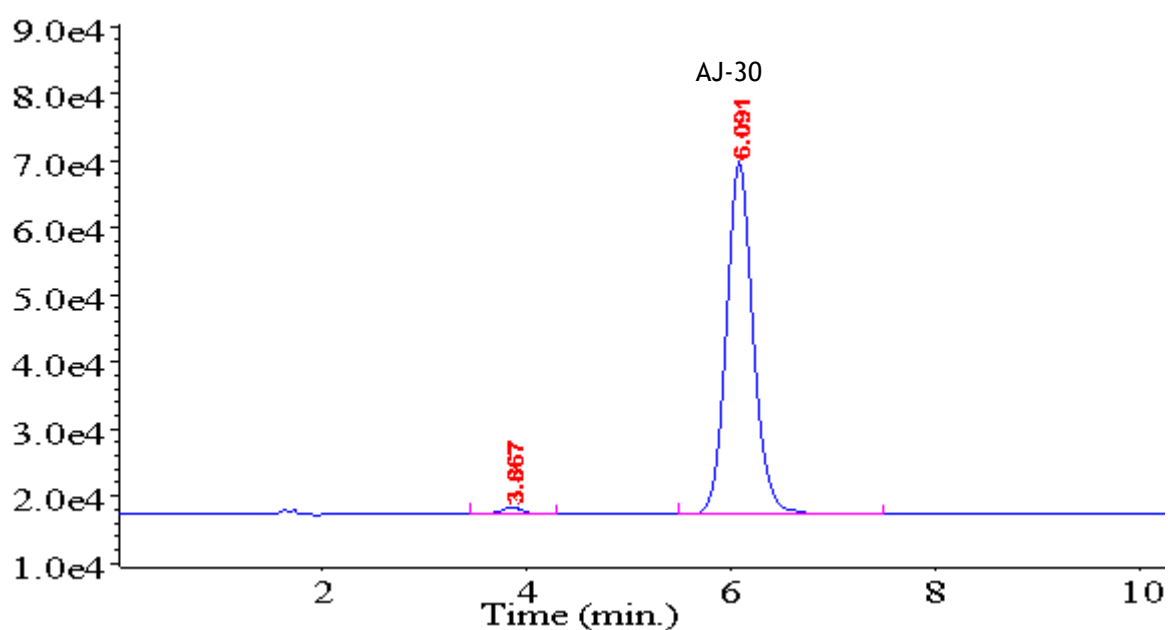


Figura II.1. Cromatograma correspondiente al AJ-30 en solución

II.2.2. DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE LOS PRODUCTOS DE LA REACCIÓN DE DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA DEL AJ-30

Para el análisis de los productos de la reacción de descomposición térmica del AJ-30, se realizó en cada solvente la pirólisis a una temperatura determinada hasta descomposición total del trioxano (ca. 10 vidas media).

Mediante la técnica HPLC en fase reversa se identificó ciclopentanona y benceno comparando el tiempo de retención del producto obtenido con el reactivo de referencia.

En el Capítulo III, sección 3.1 de Resultados Experimentales se detallan los productos más abundantes identificados por CG-MS, obtenidos de la reacción de descomposición térmica de AJ-30 en solución de metanol y benceno a la temperatura de 150 °C.

II.3. DETERMINACIONES CINÉTICAS

II.3.1. CÁLCULO DE LAS CONSTANTES DE VELOCIDAD DE DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA DEL AJ-30 EN SOLUCIÓN

La descomposición térmica de AJ-30, I y III en solución se estudió para bajas concentraciones del trioxano, entre 10^{-3} y 10^{-5} M, por lo que en todos los casos el solvente se encontró en exceso respecto al trioxano, de manera de lograr que su concentración no se modificara durante el transcurso de la reacción.

Los datos obtenidos experimentalmente no demostraron la participación del solvente en la reacción, al revelar una correlación aproximadamente lineal

de acuerdo con una ley cinética de primer orden (ec. II.1) hasta conversiones del trioxano *ca.* tres vidas medias ($t_{1/2} = \ln 2/k_{\text{exp}}$). En este caso, el orden de reacción estaría determinado sólo por el trioxano y en estas condiciones la reacción se puede considerar de pseudo primer orden.

Los valores de las constantes de velocidad de reacción (k_{exp}) en los distintos medios de reacción fueron calculados mediante integración de la ecuación de velocidad para reacciones de primer orden:

$$\ln C_t = \ln C_0 - k_{\text{exp}} \cdot t \quad (\text{II.1})$$

donde C_t es la concentración del sustrato (AJ-30) a los distintos tiempos de reacción (t), y C_0 es la concentración inicial de sustrato. De la pendiente de la recta, graficando $\ln C_t$ vs t , se obtiene el valor de la constante de velocidad de reacción, k_{exp} , determinada a cada temperatura de trabajo.

Por otro lado, las experiencias de termólisis del trioxano en todos los solventes se desarrollaron considerando los posibles efectos de reacción inducida, es decir teniendo en cuenta condiciones experimentales que permitieran comprobar la existencia de tal efecto. Se estudió entonces la reacción de descomposición térmica: a) para baja concentración inicial del trioxano en cada solvente, b) con dos concentraciones diferentes del trioxano AJ-30 en solución de benceno, acetonitrilo y metanol, c) hasta conversiones del trioxano del 75 % (tres vidas medias) al menos a una temperatura en cada solvente.

II.3.2. DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA DEL AJ-30 EN DISTINTOS SOLVENTES

- **En solución de Metanol**

La descomposición térmica de AJ-30 en solución de metanol se estudió en el intervalo de temperaturas comprendido entre 89,0 y 130,0 °C, y para concentraciones iniciales del trioxano entre $0,036 \times 10^{-3}$ y $3,05 \times 10^{-3}$ M.

- **En solución de 2-propanol**

La descomposición térmica de AJ-30 en solución de 2-propanol se estudió para temperaturas de 120,0 y 130,0°C, y para una concentración inicial del trioxano de $7,19 \times 10^{-4}$ M.

- **En solución de Acetonitrilo**

La descomposición térmica de AJ-30 en solución de acetonitrilo se estudió en el intervalo de temperaturas comprendido entre 100,0 y 130,0 °C, y para concentraciones iniciales del trioxano de $0,54 \times 10^{-4}$ y $5,09 \times 10^{-4}$ M.

- **En solución de 1,4-dioxano**

La descomposición térmica de AJ-30 en solución de 1,4-dioxano se estudió en el intervalo de temperaturas comprendido entre 100,0 y 140,0 °C, y para una concentración inicial de trioxano de $5,5 \times 10^{-4}$ M.

- **En solución de Benceno**

La descomposición térmica de AJ-30 en solución de benceno se estudió en el intervalo de temperaturas comprendido entre 100,0 y 130,0 °C, y para concentraciones iniciales de trioxano de $0,5 \times 10^{-4}$ y $4,5 \times 10^{-4}$ M.

- **En solución de Tolueno**

La descomposición térmica de AJ-30 en solución de tolueno se estudió en

el intervalo de temperaturas comprendido entre 100,0 y 140,0 °C, y para una concentración inicial de trioxano de $1,49 \times 10^{-4}$ M.

- **En solución de *n*-Hexano**

La descomposición térmica de AJ-30 en solución de *n*-hexano se estudió en el intervalo de temperaturas comprendido entre 120,0 y 170,0 °C, y para una concentración inicial de trioxano *ca.* 10^{-4} M.

II.3.3. DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA DEL TRIOXANO I EN DISTINTOS SOLVENTES

- **En solución de Acetonitrilo**

La descomposición térmica de I en solución de acetonitrilo se estudió en el intervalo de temperaturas comprendido entre 100,0 y 130,0 °C, y para una concentración inicial del trioxano de $4,0 \times 10^{-4}$ M.

- **En solución de Tolueno**

La descomposición térmica de I en solución de tolueno se estudió en el intervalo de temperaturas comprendido entre 100,0 y 130,0 °C, y para una concentración inicial del trioxano de $4,57 \times 10^{-4}$ M.

II.3.4. DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA DEL TRIOXANO III EN METANOL

La descomposición térmica de III en solución de metanol se estudió en el intervalo de temperaturas comprendido entre 110,0 y 130,0 °C, y para una concentración inicial del trioxano de $10,2 \times 10^{-4}$ M.

Las experiencias de descomposición térmica para el trioxano Aj-30, I y II se realizaron por triplicado y las constantes se determinaron como promedio de los resultados obtenidos en cada caso.

II.3.5. CÁLCULO DE LOS PARÁMETROS DE ACTIVACIÓN Y SUS ERRORES CORRESPONDIENTES

El estudio de la influencia de la temperatura sobre la velocidad de reacción, influencia que se manifiesta como aumento de los valores de constantes de velocidad (k_{exp}) al aumentar la temperatura, se representa mediante la ecuación de Arrhenius (ec. II. 2), establecida como ley de Arrhenius ya que se ajusta razonablemente bien a un gran número de reacciones en fase gaseosa y en disolución.

$$\ln k_{\text{exp}} = \ln A - E_a / RT \quad (\text{II. 2})$$

k_{exp} es la constante de velocidad experimental correspondiente a la descomposición térmica unimolecular de AJ-30 en solución a la temperatura absoluta T,

E_a es la energía de activación de Arrhenius, de dimensiones energía por unidad de cantidad de sustancia,

A es el factor pre-exponencial de Arrhenius, cuyas dimensiones son las mismas de k, y R es la constante general de los gases ideales (1,9872 cal K⁻¹ mol⁻¹).

Los valores de E_a y A en la expresión de Arrhenius, para un intervalo de temperaturas de 30 °C, se calcularon por el método de los cuadrados mínimos, otorgándoles a todas las constantes de velocidad el mismo peso estadístico.

Los valores de los parámetros de activación ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger fueron obtenidos aplicando la ecuación de Eyring (ec. II. 3)

$$\ln (k_{\text{exp}}/T) = \Delta H^\ddagger / R T + \Delta S^\ddagger / R + \ln (R / N_A h) \quad (\text{II. 3})$$

donde: ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger corresponden respectivamente a la entalpía y entropía de activación;

T es la temperatura en unidades Kelvin (K) a la cual se determinó cada valor de constante de velocidad k_{exp} ;

R es la constante general de los gases (8,3144 J mol⁻¹ K⁻¹);

N_A es el número de Avogadro (6,02 x 10²³ moléculas mol⁻¹);

h es la constante de Planck (6,6252 x 10⁻³⁴ J seg)

A partir de la representación gráfica $\ln (k_{\text{exp}}/T)$ en función de $1/T$, pueden determinarse los correspondientes parámetros de activación, los que fueron calculados, para cada sistema trioxano-solvente estudiado.

El valor de energía libre de activación (ΔG^\ddagger), conocida como energía de Gibbs de activación, fue calculado a la temperatura media experimental, utilizando la ecuación II.4, que se deduce a partir de la “Teoría del Estado de Transición”.

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T \Delta S^\ddagger \quad (\text{II. 4})$$

Los errores correspondientes a la entalpía y a la entropía de activación se calcularon por el método propuesto por Huyberegts y col. (1955), utilizando un programa de computación creado por el Dr. Eduardo Borkowsky en 1986.

II.3.6. ANALISIS DEL EFECTO DE SOLVENTE EN LA REACCIÓN DE DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA DEL AJ-30 EN SOLUCIÓN

En general se conoce que los disolventes influyen considerablemente tanto en las velocidades de reacción como en la posición de los equilibrios químicos. Tal dependencia del disolvente es también observada en las bandas espectrales de las especies determinadas mediante técnicas espectroscópicas (UV, IR, fluorescencia, RMN, etc...). Estos cambios, denominados cambios solvatocrómicos son la evidencia experimental de cambios en la energía de solvatación.

En otras palabras, cuando un soluto es rodeado por moléculas de disolvente sus estados fundamental y excitado son estabilizados por interacciones soluto-disolvente en mayor o menor medida, dependiendo de la naturaleza química de ambos. Las interacciones soluto-disolvente son descritas comúnmente en términos de interacciones no específicas (Van der Waals) e interacciones específicas (p. ej., enlaces de hidrógeno).

En disolución, las interacciones no específicas soluto-disolvente no sólo serán debidas a los momentos dipolares permanentes de soluto y disolvente sino también a sus polarizabilidades. El término “polaridad” es utilizado para expresar el complejo panorama de todos los tipos de interacciones soluto-

disolvente que sufre una molécula, tanto aquéllas que son específicas como las inespecíficas. De aquí que la polaridad no pueda ser definida satisfactoriamente por un único parámetro, aunque se asocie a veces de forma demasiado simplista con la constante dieléctrica o el momento dipolar.

Se han desarrollado desde hace tiempo escalas empíricas de polaridad basadas en cambios solvatocrómicos de determinados compuestos.

En particular Reichardt y Dimroth (1968) propusieron un parámetro empírico denominado $E_T(30)$ que tiene en cuenta interacciones específicas tales como las solvofóbicas ó de formación de puente de hidrógeno y la actividad del solvente como aceptor-donor de pares de electrones.

Para un solvente determinado, el parámetro $E_T(30)$ se define simplemente como la energía de transición electrónica asociada a la banda de mayor longitud de onda del colorante 2,6-difenil-4-(2,4,6-trifenil-1-piridinio)-1-fenóxido, más conocido como betaína N-piridinio, disuelto en ese solvente. Esta energía se calcula en kcal mol^{-1} de acuerdo con la ecuación II.5

$$E_T = h c N_A \lambda_{\text{máx}}^{-1} \quad (\text{II.5})$$

donde h es la constant de Plank, c es la velocidad de la luz en el vacío y N_A es el número de Avogadro.

En este trabajo se evalúa la dependencia que existe entre las constantes de velocidad de la reacción de descomposición del trioxano AJ-30 determinadas a una temperatura experimental, con el parámetro empírico de polaridad del solvente, mediante una gráfica $\ln k_{\text{exp}}$ vs. $E_T(30)$.

Por otro lado, el efecto del solvente sobre los valores de constantes de

velocidad de la reacción de descomposición térmica del trioxano Aj-30 en los diferentes solventes (tolueno, hexano, acetonitrilo, metanol, 2-propanol, 1,4-dioxano, benceno) se analiza a partir de las ecuaciones propuestas por Exner (1964), para dos temperaturas experimentales.

II.3.7. PARÁMETROS DE ACTIVACIÓN. RELACIÓN ISOCINÉTICA

Leffler (1955) propone que existe una relación lineal entre los valores de los parámetros de activación ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger calculados a partir de datos experimentales para una serie de reacciones de características similares. La pendiente de la recta que resulta de representar gráficamente los valores de ΔH^\ddagger (en cal mol⁻¹) vs. ΔS^\ddagger (en cal mol⁻¹ K⁻¹) se conoce como temperatura isocinética (β , grados kelvin) y significa que a esa temperatura todas las reacciones proceden con la misma velocidad, independientemente del solvente empleado (ec. II-7).

$$\Delta H^\ddagger = \Delta H_0^\ddagger + \beta \Delta S^\ddagger \quad (\text{II-7})$$

donde ΔH_0^\ddagger es la ordenada al origen y no tiene sentido físico.

Esta correlación propuesta por Leffler permite definir si existe realmente una **compensación lineal** que significa que la variación de entalpía a través de la serie de reacciones es exactamente compensada por los cambios entrópicos.

Este tratamiento fue duramente criticado por varios autores, entre ellos Exner (1970) quién demostró que los gráficos lineales de ΔH^\ddagger vs ΔS^\ddagger pueden surgir o bien de una dependencia entre las cantidades correlacionadas y/o de los posibles errores cometidos cuando estos valores son estimados a partir de

resultados experimentales. Este autor propuso una técnica estadística apropiada que posibilita calcular la temperatura isocinética, representando en el plano de Arrhenius todos los datos cinéticos obtenidos en la serie de reacciones consideradas, la “región” o “punto” donde las rectas se interceptan, corresponde al valor de la inversa de la temperatura isocinética (β^{-1}) lo que significa que en ese punto todas las reacciones deberían tener la misma constante de velocidad.

II.3.8. Causas probables de error en las determinaciones experimentales

Todas las medidas experimentales vienen condicionadas por posibles errores que pueden ser accidentales, sistemáticos ó también pueden estar relacionados con la sensibilidad de un equipo.

Errores sistemáticos son los que se repiten constantemente y afectan al resultado en un sólo sentido (aumentando o disminuyendo la medida). En este caso se pueden mencionar errores en la determinación y medición de los tiempos de reacción, errores en la preparación de las soluciones utilizadas, mal funcionamiento ó manejo incorrecto de los equipos utilizados, utilización de fórmulas (teoría) incorrectas, errores en el cargado de ampollas, errores en la purificación de los reactivos empleados, etc.

Errores accidentales o aleatorios son aquellos donde no es posible determinar su causa. Afectan al resultado en ambos sentidos y se pueden disminuir por tratamiento estadístico: realizando varias medidas para que las desviaciones por encima y por debajo del valor que se supone debe ser el

verdadero, se compensen.

Sin embargo, dado que el cálculo de los valores de los parámetros cinéticos se realiza por tratamientos matemáticos (método de los cuadrados mínimos descrito por Huyberegts y col., 1955), se concluye que la precisión de los valores se encuentra dentro de los límites aceptables para trabajos experimentales. De este modo se estima que el error cometido en el cálculo de la k_{exp} es ca. 3%, el cual es un valor aceptable para estudios cinéticos (Schaleger y Long, 1963).

CAPITULO III

RESULTADOS EXPERIMENTALES

III. 1. EXPERIENCIAS DE DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA DEL AJ-30

- III.1.1. En solución de metanol
- III.1.2. En solución de 2-propanol
- III.1.3. En solución de acetonitrilo
- III.1.4. En solución de tolueno
- III.1.5. En solución de benceno
- III.1.6. En solución de 1,4-dioxano
- III.1.7. En solución de *n*-hexano

III. 2. EXPERIENCIAS DE DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA DEL TRIOXANO I

- III.2.1. En solución de acetonitrilo
- III.2.2. En solución de tolueno

III. 3. EXPERIENCIA DE DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA DEL TRIOXANO III

III. 4. PARAMETROS DE ACTIVACION CORRESPONDIENTES A LA DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA DEL AJ-30

- II.4.1. En solución de metanol
- II.4.2. En solución de 2-propanol
- II.4.3. En solución de acetonitrilo
- II.4.4. En solución de tolueno
- II.4.5. En solución de benceno
- II.4.6. En solución de 1,4-dioxano
- II.4.7. En solución de *n*-hexano

III.5. PRODUCTOS DE LA DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA DEL AJ-30

III.1. EXPERIENCIAS DE DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA DEL AJ-30

III.1.1. En solución de metanol

Los resultados experimentales obtenidos a 120 °C se presentan en la Tabla III.1, que incluye datos de concentración remanente del trioxano AJ-30 (Esquema I.1) a los diferentes tiempos de reacción estudiados.

Tabla III.1. Datos correspondientes a una experiencia típica de descomposición de AJ-30 en solución de metanol, a 120 °C

Tiempo, min	[AJ-30] _t ^a (10 ⁻³ M)	Conversión %
0	0,036	0
25	0,020	45,0
50	0,011	69,0
70	0,006	82,0
0	0,460	0
20	0,280	39,5
30	0,220	53,0
40	0,170	62,2
67	0,097	79,0

^a- concentración molar de AJ-30 a diferentes tiempos de reacción

La representación gráfica de $\ln [AJ-30]$ en función del tiempo se muestra en la Figura III.1. En la Tabla III.2 se indican los valores de constantes de velocidad de reacción (k_{exp}) determinados a cada temperatura de trabajo. Los ensayos se realizaron para diferentes concentraciones del trioxano.

En todas las experiencias los datos obtenidos cumplen una ecuación cinética de pseudo primer orden (ec. II.1), hasta conversiones del trioxano de ca. 80 %.

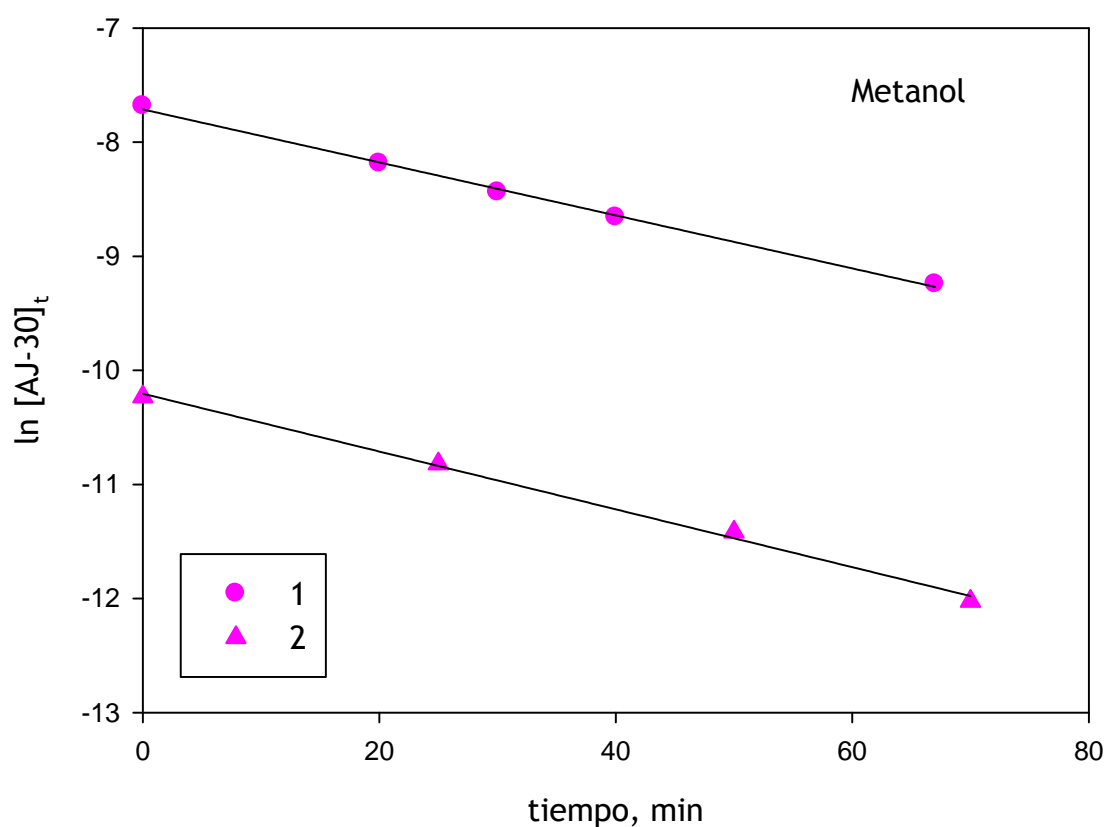


Figura III.1. Representación gráfica de una experiencia de descomposición térmica de AJ-30 a las concentraciones estudiadas en solución de metanol,

a 120°C . $[AJ-30]_0 = 1- 0,46 \times 10^{-3} \text{ M}$, 2- $0,036 \times 10^{-3} \text{ M}$

Tabla III.2. Constantes de velocidad para la descomposición térmica de AJ-30 en metanol a diferentes temperaturas

Temperatura (°C)	[AJ-30] ₀ (10 ⁻⁴ M)	k _{exp} (10 ⁻⁵ s ⁻¹)	Tiempo máximo de reacción, (min)	r (n) ^a
89,0	4,60	1,43	1323	0,993 (4)
100,0	4,60	5,00	449	0,999 (4)
110,0	4,60	13,3	106	0,999 (4)
120,0	0,36	42,2	70	0,998 (4)
	4,60	38,7	67	0,999 (5)
130,0	4,60	110	35	0,996 (4)

^a Coeficientes de correlación surgidos de un tratamiento de los resultados por el método de los cuadrados mínimos (entre paréntesis se indica el número de puntos experimentales)

III.1.2. En solución de 2-propanol

La reacción de descomposición térmica del AJ-30 en solución de 2-propanol se estudió a las temperaturas de 120 y 130 °C. Los resultados experimentales obtenidos a 130 °C se presentan en la Tabla III.3, que incluye datos de concentración remanente del trioxano a los diferentes tiempos de reacción estudiados.

La representación gráfica de ln [AJ-30] en función del tiempo se muestra en la Figura III.2. En ambas experiencias los datos obtenidos cumplen una ecuación cinética de pseudo primer orden (ec. II.1), hasta conversiones del trioxano de *ca.* 80 %.

Tabla III.3. Datos correspondientes a una experiencia típica de descomposición de AJ-30 en solución de 2-propanol, a 130 °C

Tiempo, min	[AJ-30] _t ^a (10 ⁻⁴ M)	Conversión %
0	7,19	0
10	5,00	30,0
32	2,35	67,3
52	1,05	85,4

^a- concentración molar de AJ-30 a diferentes tiempos de reacción.

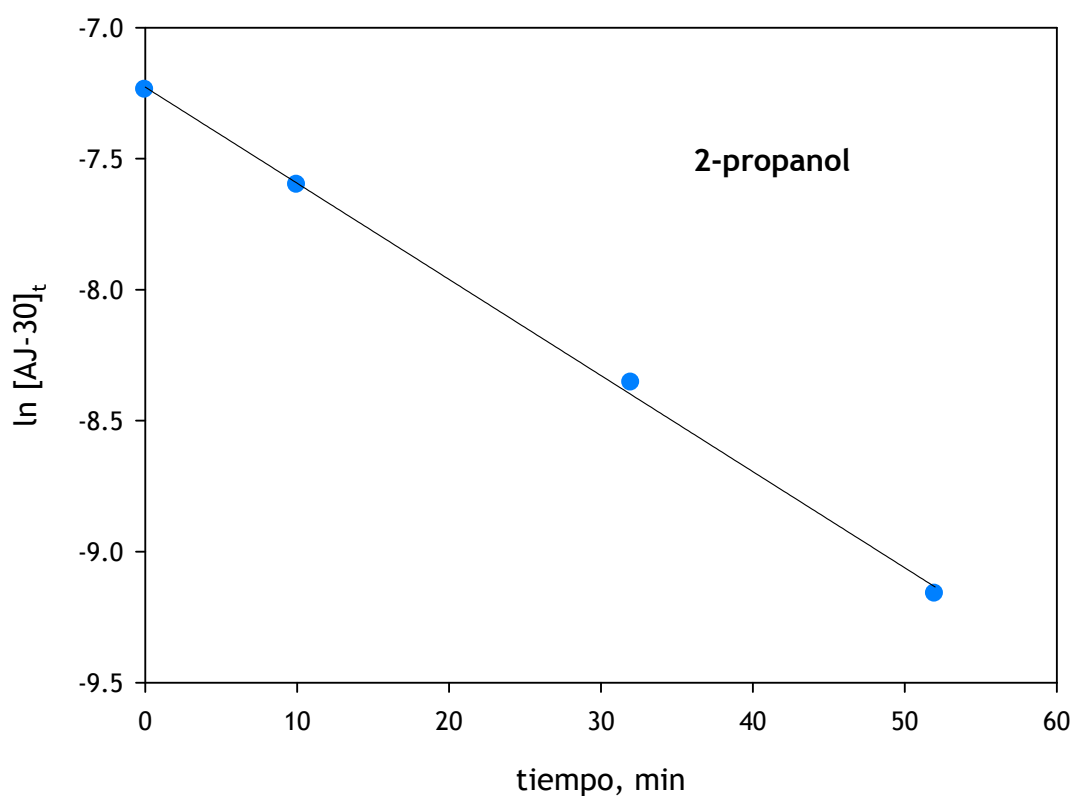


Figura III.2. Representación gráfica de una experiencia de descomposición térmica de AJ-30 en solución de 2-propanol, a 130 °C

Los valores de constantes de velocidad determinados para la descomposición térmica de AJ-30 en 2-propanol son: $k_{130} = 61,8 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ y $k_{120} = 24,0 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$. La concentración inicial del trioxano AJ-30 en la solución es $0,72 \times 10^{-3} \text{ M}$.

III. 1.3. En solución de acetonitrilo

Los resultados experimentales obtenidos a 120°C se presentan en la Tabla III.4, que incluye datos de concentración remanente del trioxano a los diferentes tiempos de reacción estudiados. La representación gráfica de $\ln [\text{AJ-30}]$ en función del tiempo se muestra en la Figura III.3.

En la Tabla III.5 se indican los valores de constantes de velocidad de reacción (k_{exp}) determinados a cada temperatura de trabajo. Los ensayos se realizaron para diferentes concentraciones del trioxano.

Tabla III.4. Datos correspondientes a una experiencia típica de descomposición de AJ-30 en solución de acetonitrilo, a 120°C

Tiempo (min)	$[\text{AJ-30}]_t^a (10^{-4} \text{ M})$	Conversión %
0	0,54	0
30	0,39	27,5
50	0,32	40,0
71	0,25	53,0

Tiempo (min)	[AJ-30] _t ^a (10 ⁻⁴ M)	Conversión %
0	5,09	0
40	3,42	32,0
60	2,72	46,6
71	2,45	52,0

^a concentración molar de AJ-30 a diferentes tiempos de reacción

En todas las experiencias los datos obtenidos cumplen una ecuación cinética de pseudo primer orden (ec. II.1), hasta conversiones del trioxano superiores al 50 %.

Tabla III.5. Constantes de velocidad para la descomposición térmica de AJ-30 en acetonitrilo a diferentes temperaturas.

Temperatura (°C)	[AJ-30] ₀ (10 ⁻⁴ M)	k _{exp} (10 ⁻⁵ s ⁻¹)	Tiempo máximo de reacción, (min)	r (n) ^a
100,0	5,09	2,00	973	0,996 (4)
110,0	5,09	5,67	320	0,997 (4)
120,0	5,09	17,3	71	0,999 (4)
	0,54	18,0	71	0,999 (4)
130,0	5,09	45,3	30	0,999 (4)

^a Coeficientes de correlación surgidos de un tratamiento de los resultados por el método de los cuadrados mínimos (entre paréntesis se indica el número de puntos experimentales)

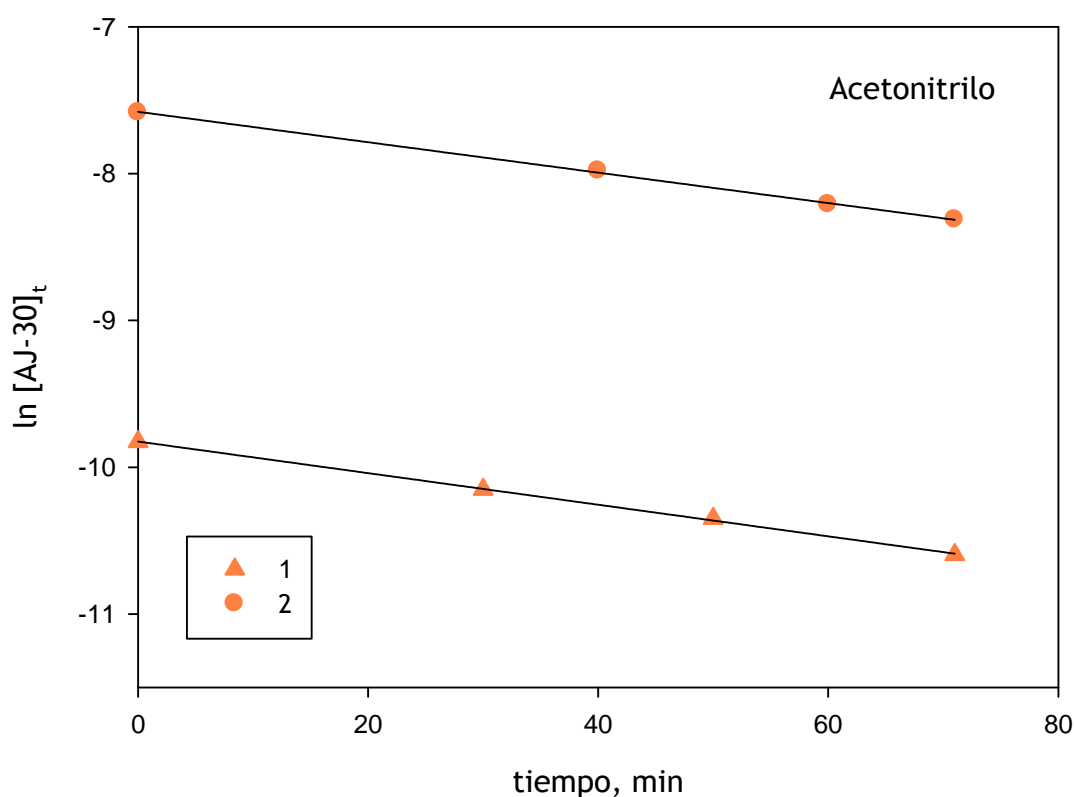


Figura III.3. Representación gráfica de una experiencia de descomposición térmica de AJ-30 a las concentraciones estudiadas en solución de acetónitrilo, a 120 °C. [AJ-30]₀ = 1- $0,54 \times 10^{-4}$ M y 2- $5,09 \times 10^{-4}$ M

III. 1.4. En solución de tolueno

Los resultados experimentales obtenidos a 130 °C se presentan en la Tabla III.6, que incluye datos de concentración remanente del trioxano a los diferentes tiempos de reacción estudiados. La representación gráfica de $\ln [AJ-30]$ en función del tiempo se muestra en la Figura III.4.

En la Tabla III.7 se indican los valores de constantes de velocidad de reacción (k_{exp}) determinados a cada temperatura de trabajo.

Tabla III.6. Datos correspondientes a una experiencia típica de descomposición de AJ-30 en solución de tolueno, a 130 °C

Tiempo, min	[AJ-30] _t ^a (10 ⁻⁴ M)	Conversión %
0	1,50	0
30	1,00	33,0
60	0,62	58,5
137	0,17	88,7

^a- concentración molar de AJ-30 a diferentes tiempos de reacción.

Tabla III.7. Constantes de velocidad para la descomposición térmica de AJ-30 en tolueno a diferentes temperaturas, [AJ-30]₀ = 1,49 x 10⁻⁴ M

Temperatura (°C)	k _{exp} (10 ⁻⁵ s ⁻¹)	Tiempo máximo de reacción, (min)	r (n) ^a
100,0	1,00	1905	0,999 (5)
110,0	3,17	431	0,997 (4)
122,0	9,54	180	0,999 (4)
130,0	26,8	137	0,999 (4)

^aCoeficientes de correlación surgidos de un tratamiento de los resultados por el método de los cuadrados mínimos (entre paréntesis se indica el número de puntos experimentales)

En todas las experiencias los datos obtenidos cumplen una ecuación cinética de pseudo primer orden (ec. II.1), hasta conversiones del trioxano de ca. 90 %.

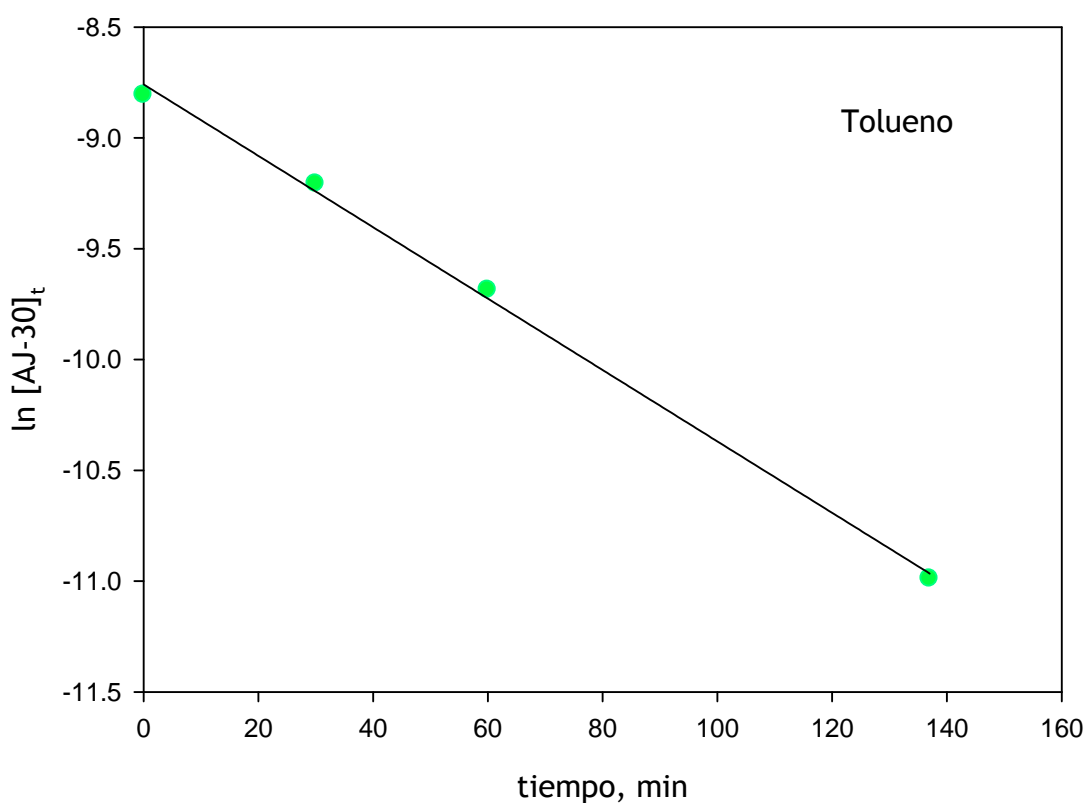


Figura III.4. Representación gráfica de una experiencia de descomposición térmica de AJ-30 [$1,5 \times 10^{-4}$ M] en solución de tolueno, a 130 °C.

III. 1.5. En solución de benceno

Los resultados experimentales obtenidos a 120 °C se presentan en la Tabla III.8, que incluye datos de concentración remanente del trioxano a los diferentes tiempos de reacción estudiados. La representación gráfica de

$\ln [AJ-30]$ en función del tiempo se muestra en la Figura III.5.

Tabla III.8. Datos correspondientes a una experiencia típica de descomposición de AJ-30 en solución de benceno, a 120 °C

Tiempo, min	$[AJ-30]_t^a$ 10^{-4} M	Conversión %
0	4,5	0
82	2,95	34,4
143	2,06	54,2
200	1,46	67,5
0	0,50	0
60	0,37	26,2
120	0,26	48,0
250	0,13	74,5

^a- concentración molar de AJ-30 a diferentes tiempos de reacción

En la Tabla III.9 se indican los valores de constantes de velocidad de reacción (k_{exp}) determinados a cada temperatura de trabajo. Los ensayos se realizaron para diferentes concentraciones del trioxano.

En todas las experiencias los datos obtenidos cumplen una ecuación cinética de pseudo primer orden (ec. II.1), hasta conversiones del trioxano de *ca.* 70 %.

Tabla III.9. Constantes de velocidad para la descomposición térmica de AJ-30 en benceno a diferentes temperaturas

Temperatura (°C)	[AJ-30] ₀ (10 ⁻⁴)	k _{exp} (10 ⁻⁵ s ⁻¹)	Tiempo máximo de reacción (min)	r (n) ^a
100,0	4,5	1,00	1082	0,999 (4)
110,0	4,5	3,00	477	0,999 (4)
120,0	4,5	9,37	200	0,999 (4)
	0,5	9,17	250	0,999 (4)
130,0	4,5	24,8	61	0,998 (4)

^a Coeficientes de correlación surgidos de un tratamiento de los resultados por el método de los cuadrados mínimos (entre paréntesis se indica el número de puntos experimentales).

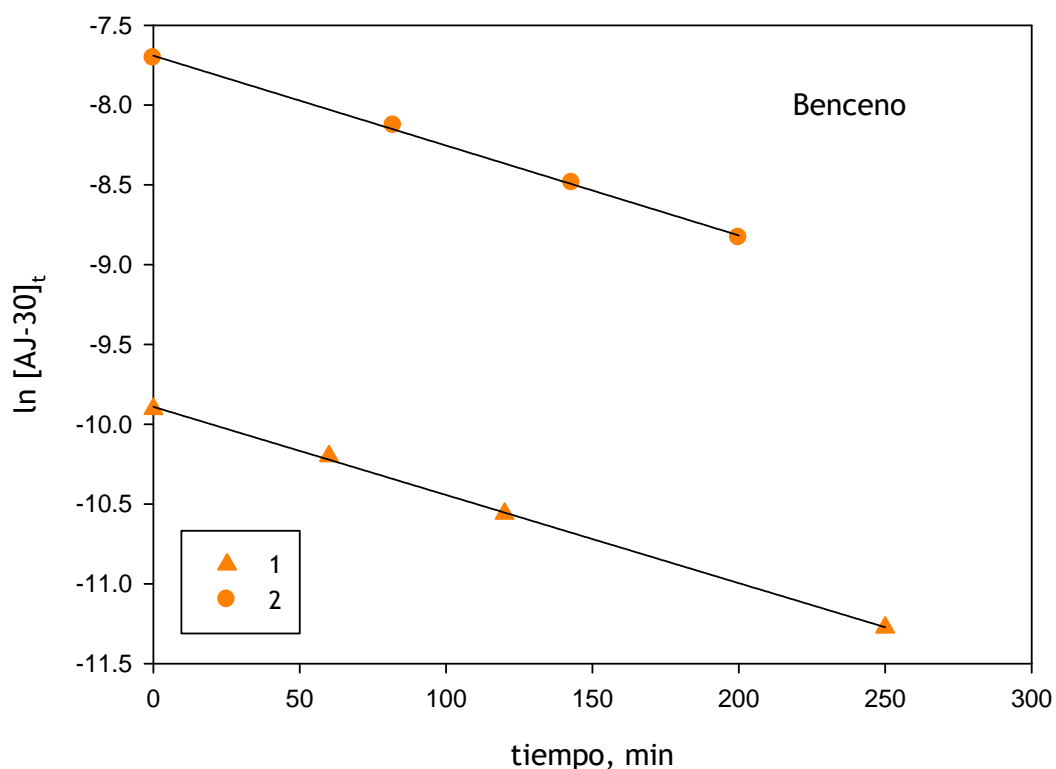


Figura III.5. Representación gráfica de una experiencia de descomposición térmica de AJ-30 en solución de benceno a 120 °C, [AJ-30]₀ = 1- 0,5 x 10⁻⁴ M, 2- 4,5 x 10⁻⁴ M

III. 1.6. En solución de 1,4-dioxano

Los resultados experimentales obtenidos a 140 °C se presentan en la Tabla III.10, que incluye datos de concentración remanente del trioxano a los diferentes tiempos de reacción estudiados. La representación gráfica de $\ln [AJ-30]$ en función del tiempo se muestra en la Figura III.6.

En la Tabla III.11 se indican los valores de constantes de velocidad de reacción (k_{exp}) determinados a cada temperatura de trabajo.

Tabla III.10. Datos correspondientes a una experiencia típica de descomposición térmica de AJ-30 en solución de 1,4-dioxano, a 140 °C

Tiempo, min	$[AJ-30]_t^a$ (10^{-4} M)	Conversión %
0	5,5	0
6	4,1	25,3
12	3,2	41,7
25	1,7	69,3
53	0,45	91,8

^{a-} Concentración molar de AJ-30 a diferentes tiempos de reacción.

En todas las experiencias los datos obtenidos cumplen una ecuación cinética de pseudo primer orden (ec. II.1), hasta conversiones del trioxano de *ca.* 90 %.

Tabla III.11. Constantes de velocidad para la descomposición térmica de AJ-30 en 1,4-dioxano a diferentes temperaturas, $[AJ-30]_0 = 5,5 \times 10^{-4} \text{ M}$

Temperatura (°C)	k_{exp} (10^{-5} s^{-1})	Tiempo máximo de reacción (min)	r (n) ^a
110,0	3,85	890	0,984 (4)
120,0	11,7	360	0,998 (4)
130,0	32,9	60	0,999 (4)
140,0	78,7	53	1,000 (5)

^a-Coeficientes de correlación surgidos de un tratamiento de los resultados por el método de los cuadrados mínimos (entre paréntesis se indica el número de puntos experimentales)

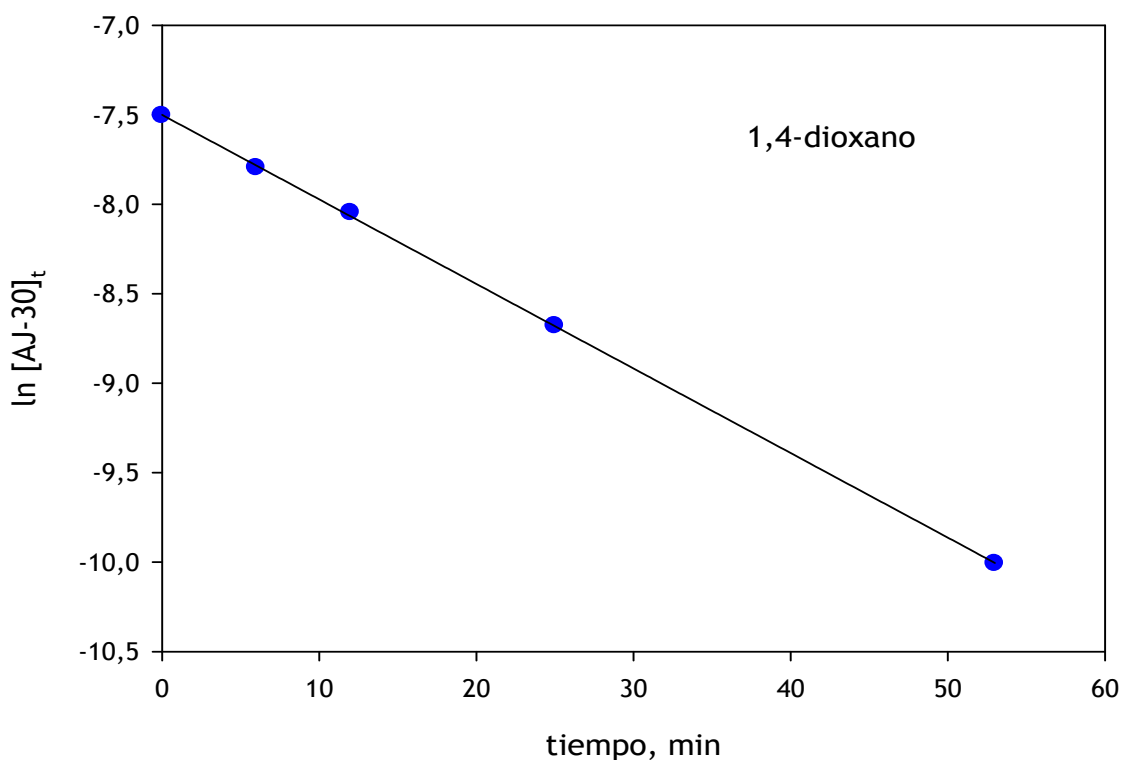


Figura III.6. Representación gráfica de una experiencia de descomposición térmica de AJ-30 $[0,51 \times 10^{-3} \text{ M}]$ en solución de 1,4-dioxano, a 140 °C.

III. 1.7. En solución de *n*-hexano

En la Tabla III.12 se indican los valores de constantes de velocidad de reacción (k_{exp}) determinados a cada temperatura de trabajo.

En todas las experiencias los datos obtenidos cumplen una ecuación cinética de pseudo primer orden (ec. II.1), hasta conversiones del trioxano de *ca.* 75 %.

Tabla III.12. Constantes de velocidad para la descomposición térmica de AJ-30 en *n*-hexano a diferentes temperaturas

Temperatura (°C)	k_{exp} (10^{-5} s^{-1})
120,0	3,980
140,0	34,57
150,0	85,87
160,0	204,9
170,0	524,7

III.2. EXPERIENCIAS DE DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA DEL TRIOXANO I

III. 2.1. En solución de acetonitrilo

Los resultados experimentales obtenidos a 120 °C para el trioxano I (Esquema I.16) se presentan en la Tabla III.13, que incluye datos de concentración remanente del trioxano a los diferentes tiempos de reacción estudiados. La representación gráfica de $\ln [I]$ en función del tiempo se muestra

en la Figura III.7.

Tabla III.13. Datos correspondientes a una experiencia típica de descomposición térmica de I en solución de acetonitrilo, a 120 °C

Tiempo, min	$[I]_t^a \cdot 10^{-4} \text{ M}$	Conversión (%)
0	4,00	0
30	3,01	24,7
60	2,17	45,7
90	1,67	58,2

^a Concentración molar de I a diferentes tiempos de reacción.

En la Tabla III.14 se indican los valores de constantes de velocidad de reacción (k_{exp}) determinados a cada temperatura de trabajo.

Tabla III.14. Constantes de velocidad para la descomposición térmica de I en acetonitrilo a diferentes temperaturas, $[I]_0 = 4,0 \times 10^{-4} \text{ M}$

Temperatura (°C)	$k_{\text{exp}} (10^{-5} \text{ s}^{-1})$	Tiempo máximo de reacción (min)	r (n) ^a
100,0	1,85	725	0,999 (4)
110,0	5,65	270	0,999 (4)
120,0	16,3	90	0,999 (4)
130,0	39,2	31	0,999 (4)

^a Coeficientes de correlación surgidos de un tratamiento de los resultados por el método de los cuadrados mínimos (entre paréntesis se indica el número de puntos experimentales)

En todas las experiencias los datos obtenidos cumplen una ecuación cinética de pseudo primer orden (ec. II.1), hasta conversiones del trioxano superiores al 50 %.

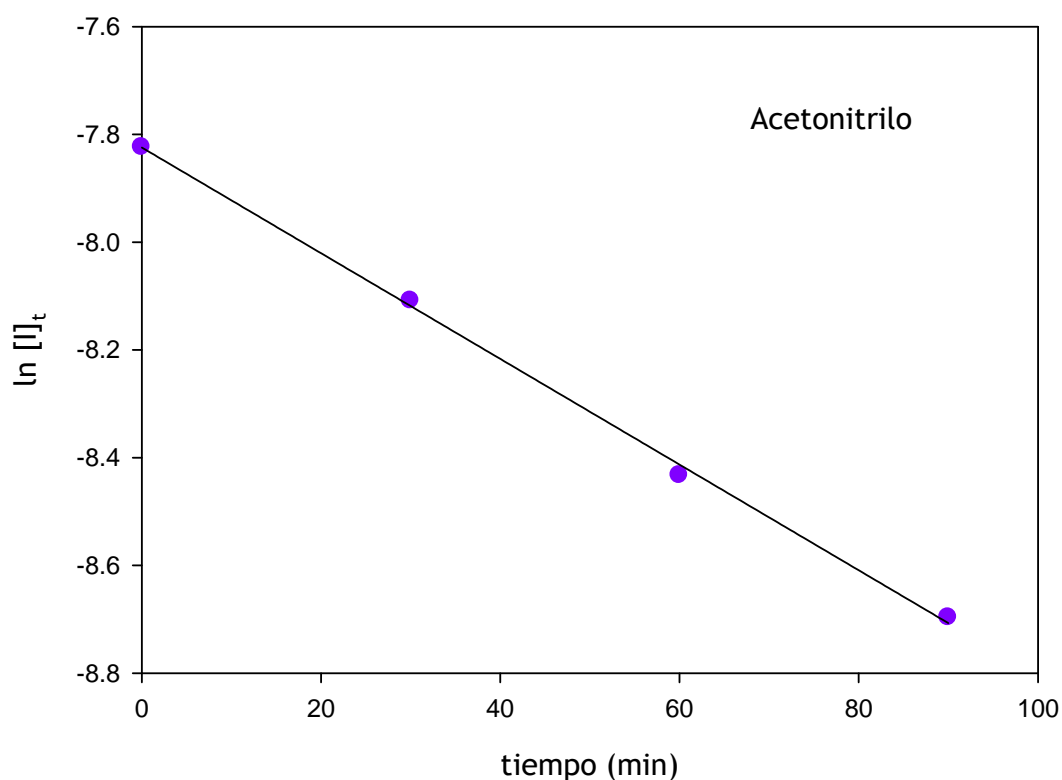


Figura III.7. Representación gráfica de una experiencia de descomposición térmica de I [$4,0 \times 10^{-4}$ M] en solución de acetónitrilo, a 120 °C.

III. 2.2. En solución de tolueno

Los resultados experimentales obtenidos a 120 °C se presentan en la Tabla III.15, que incluye datos de concentración remanente del trioxano a los diferentes tiempos de reacción estudiados. La representación gráfica de $\ln [I]$ en función del tiempo se muestra en la Figura III.8.

Tabla III.15. Datos correspondientes a una experiencia típica de descomposición térmica de I en solución de tolueno, a 120 °C

Tiempo, min	$[I]_t^a \cdot 10^{-4} \text{ M}$	Conversión (%)
0	4,57	0
40	3,79	17,0
100	2,59	43,3
360	0,59	87,1

^a Concentración molar de I a diferentes tiempos de reacción.

En la Tabla III.16 se indican los valores de constantes de velocidad de reacción (k_{exp}) determinados a cada temperatura de trabajo.

Tabla III.16. Constantes de velocidad para la descomposición térmica de I en tolueno a diferentes temperaturas, $[I]_0 = 4,57 \times 10^{-4} \text{ M}$

Temperatura (°C)	$k_{\text{exp}} (10^{-5} \text{ s}^{-1})$	Tiempo máximo de reacción (min)	r (n) ^a
100,0	0,83	1440	0,998 (4)
110,0	3,17	523	0,996 (4)
120,0	9,50	360	0,999 (4)
130,0	20,3	60	0,999 (4)

^a Coeficientes de correlación surgidos de un tratamiento de los resultados por el método de los cuadrados mínimos (entre paréntesis se indica el número de puntos experimentales)

En todas las experiencias los datos obtenidos cumplen una ecuación cinética de pseudo primer orden (ec. II.1), hasta conversiones del trioxano de ca. 80 %.

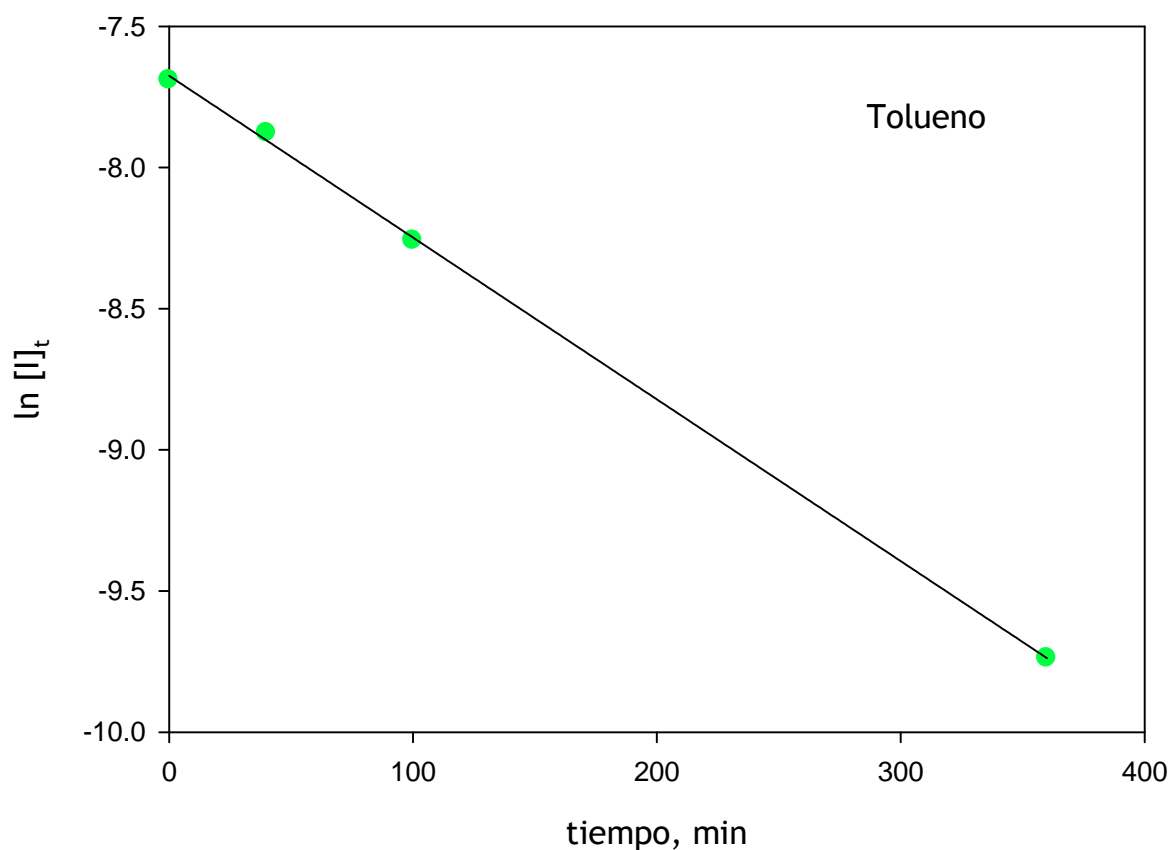


Figura III.8. Representación gráfica de una experiencia de descomposición térmica de I [$4,57 \times 10^{-4}$ M] en solución de tolueno, a 120 °C.

III.3. EXPERIENCIAS DE DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA DEL TRIOXANO III

Los resultados experimentales obtenidos a 120 °C en solución de metanol para el trioxano III (Esquema I.16) se presentan en la Tabla III.17, que incluye datos de concentración remanente del trioxano a los diferentes tiempos de

reacción estudiados. La representación gráfica de $\ln [III]$ en función del tiempo se muestra en la Figura III.9. En la Tabla III.18 se indican los valores de constantes de velocidad de reacción (k_{exp}) determinados a cada temperatura.

Tabla III.17. Datos correspondientes a una experiencia típica de descomposición térmica de III en solución de metanol, a 120 °C

Tiempo, min	$[III]_t^a \cdot 10^{-4} \text{ M}$	Conversión (%)
0	10,2	0
20	6,97	31,7
40	4,68	54,1
80	2,20	78,4

^a- Concentración molar de I a diferentes tiempos de reacción.

Tabla III.18. Constantes de velocidad para la descomposición térmica de III en metanol a diferentes temperaturas, $[III]_0 = 10,2 \times 10^{-4} \text{ M}$

Temperatura (°C)	$k_{exp} (10^{-5} \text{ s}^{-1})$	Tiempo máximo de reacción (min)	$r (n)^a$
110,0	10,7	309	0,992 (4)
120,0	32,0	80	0,999 (4)
130,0	89,7	30	0,999 (4)

^a- Coeficientes de correlación surgidos de un tratamiento de los resultados por el método de los cuadrados mínimos (entre paréntesis se indica el número de puntos experimentales)

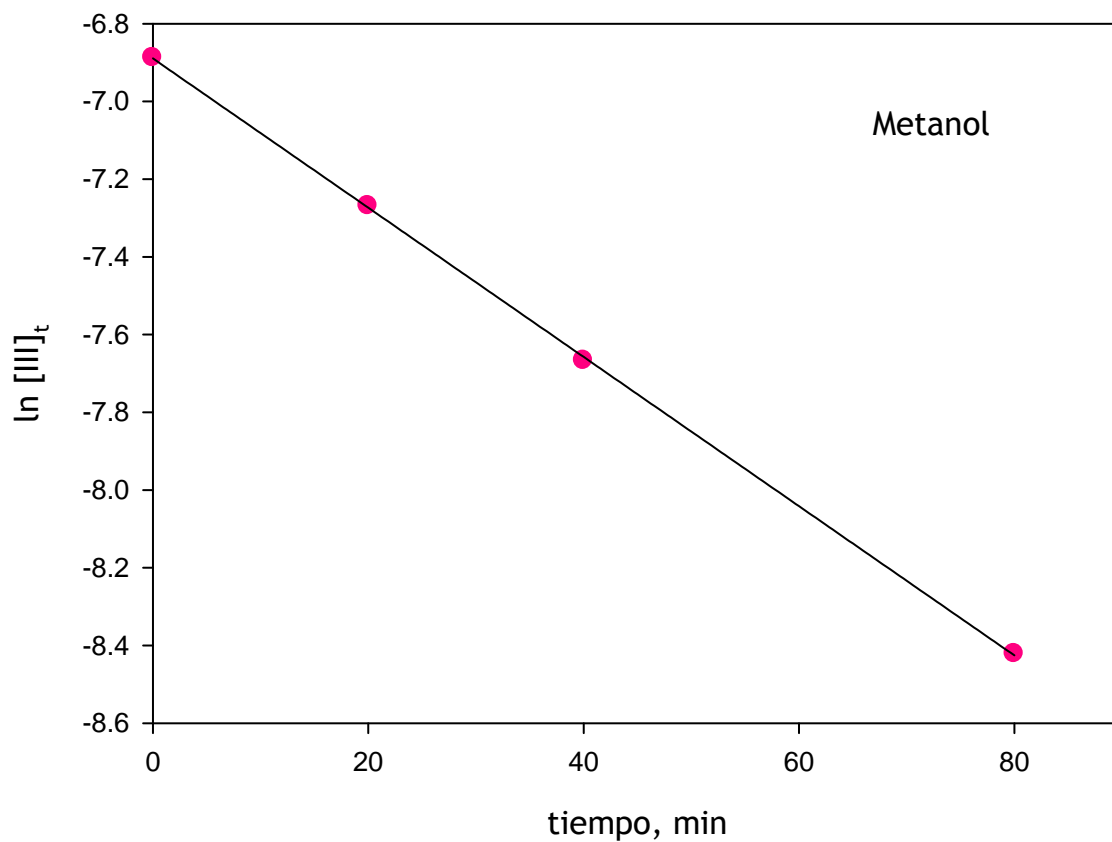


Figura III.9. Representación gráfica de una experiencia de descomposición térmica de III [$10,2 \times 10^{-4}$ M] en solución de metanol, a $120\text{ }^{\circ}\text{C}$.

En todas las experiencias los datos obtenidos cumplen una ecuación cinética de pseudo primer orden (ec. II.1), hasta conversiones del trioxano de *ca.* 80 %.

III. 4. PARAMETROS DE ACTIVACION CORRESPONDIENTES A LA
DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA DEL AJ-30

III. 4.1. En solución de metanol

El efecto de la temperatura sobre los valores de la constante de velocidad experimental (k_{exp}) de la reacción de descomposición térmica del trioxano AJ-30 en solución de metanol se puede representar a través de la ecuación de Arrhenius (ec. III.2.1), donde el valor de la energía de activación está expresado en cal mol^{-1} , y los errores corresponden a las desviaciones estándares derivadas de un tratamiento de los datos cinéticos por un método de cuadrados mínimos (Huyberegts y col., 1955).

$$\ln k_{\text{exp}} (\text{s}^{-1}) = [(33,18 \pm 0,7) - (32023 \pm 254)] R^{-1} T^{-1} \quad (\text{III.2.1})$$

Los valores de la entalpía y de la entropía de activación en solución de metanol ($\Delta H^\ddagger = 29,7 \pm 0,25 \text{ kcal mol}^{-1}$; $\Delta S^\ddagger = 0,9 \pm 0,7 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$) fueron determinados utilizando la ecuación de Eyring (ec. II.3), cuya representación gráfica (Figura III.8) es prácticamente lineal ($r = 0,999$) en un amplio ámbito de temperaturas ($\Delta T = 40 \text{ }^\circ\text{C}$).

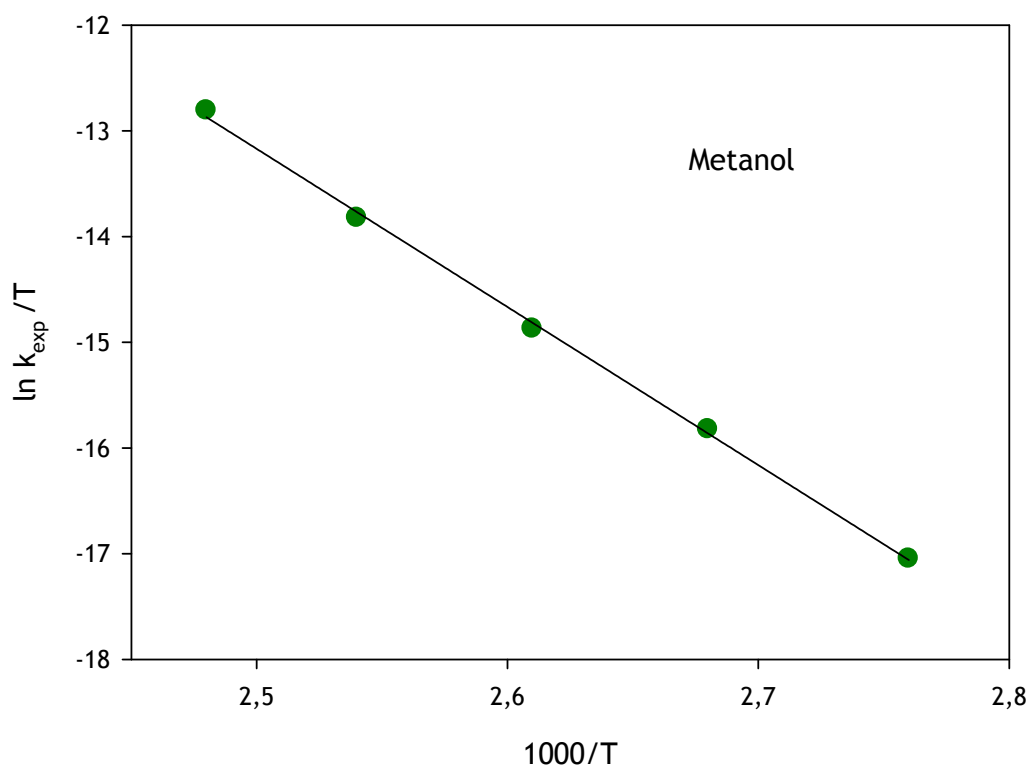


Figura III.10. Representación gráfica del efecto de la temperatura (ec. II.3) sobre los valores de las constantes de velocidad correspondientes a la descomposición térmica de AJ-30 en metanol.

III. 4.2. En solución de 2-propanol

Los valores de la entalpía y de la entropía de activación estimados para la reacción de descomposición térmica del AJ-30 en solución de 2-propanol, $\Delta H^\ddagger = 30,6 \text{ kcal mol}^{-1}$ y $\Delta S^\ddagger = 2,0 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$, fueron determinados utilizando la ecuación de Eyring (ec. II.3) a las temperaturas experimentales estudiadas, 120 y 130 °C.

III. 4.3. En solución de acetonitrilo

El efecto de la temperatura sobre los valores de la constante de velocidad experimental (k_{exp}) de la reacción de descomposición térmica del trioxano AJ-30 en solución de acetonitrilo se puede representar a través de la ecuación de Arrhenius (ec. III.2.3), donde el valor de la energía de activación está expresado en cal mol^{-1} , y los errores corresponden a las desviaciones estándares derivadas de un tratamiento de los datos cinéticos por un método de cuadrados mínimos (Huyberegts y col., 1955).

$$\ln k_{\text{exp}} (\text{s}^{-1}) = (28,70 \pm 0,6) - (29156 \pm 253) \text{ R}^{-1} \text{ T}^{-1} \quad (\text{III.2.3})$$

Los valores de la entalpía y de la entropía de activación en solución de acetonitrilo ($\Delta H^\ddagger = 30,3 \pm 0,25 \text{ kcal mol}^{-1}$; $\Delta S^\ddagger = 0,7 \pm 0,6 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$) fueron determinados utilizando la ecuación de Eyring (ec. II.3), cuya representación gráfica (Figura III.10) es prácticamente lineal ($r = 0,999$) en un amplio ámbito de temperaturas ($\Delta T = 30 \text{ }^\circ\text{C}$).

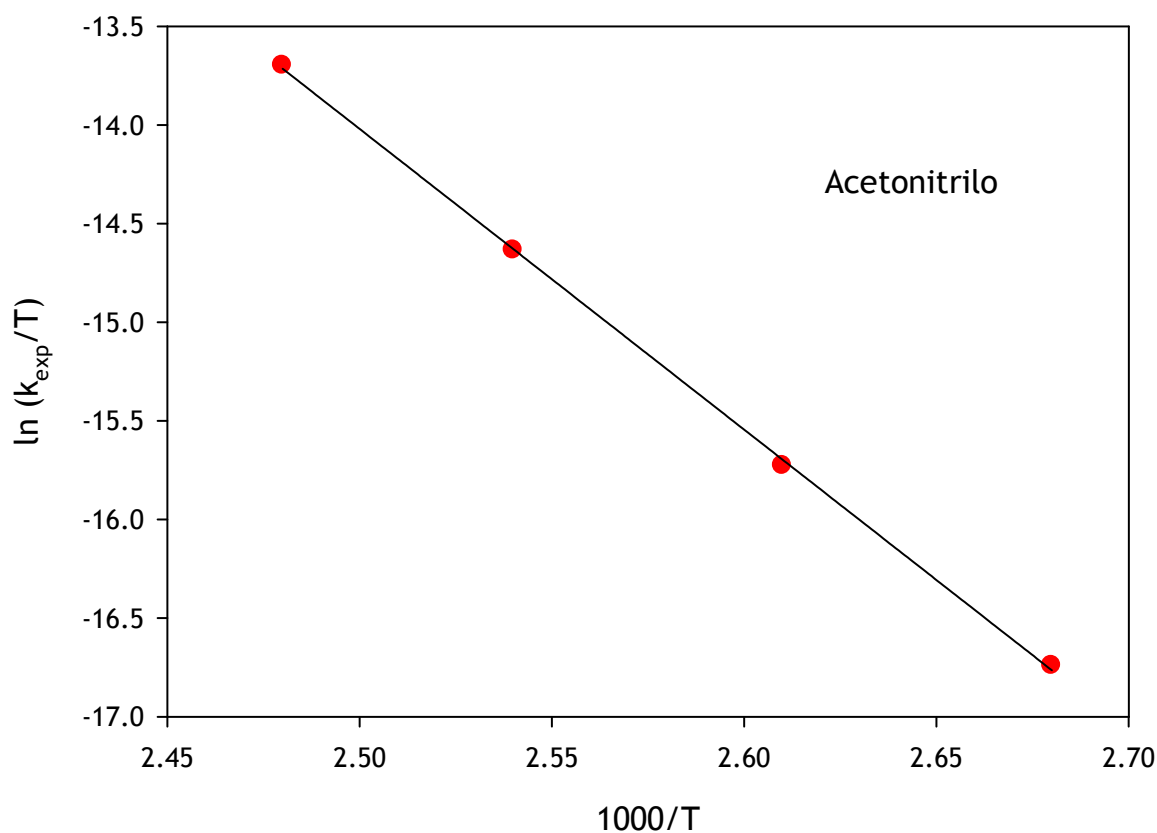


Figura III.11. Representación gráfica del efecto de la temperatura (ec. II.3) sobre los valores de k_{exp} correspondientes a la descomposición térmica de AJ-30 en acetonitrilo.

III. 4.4. En solución de tolueno

El efecto de la temperatura sobre los valores de la constante de velocidad experimental (k_{exp}) de la reacción de descomposición térmica del trioxano AJ-30 en solución de tolueno se puede representar a través de la ecuación de Arrhenius (ec. III.2.4), donde el valor de la energía de activación está expresado en cal mol^{-1} , y los errores corresponden a las desviaciones

estándares derivadas de un tratamiento de los datos cinéticos por un método de cuadrados mínimos (Huyberegts y col., 1955).

$$\ln k_{\text{exp}} (\text{s}^{-1}) = (32,4 \pm 1,8) - (32567 \pm 700) \text{ R}^{-1} \text{ T}^{-1} \quad (\text{III.2.4})$$

Los valores de la entalpía y de la entropía de activación en solución de tolueno ($\Delta H^\ddagger = 31,2 \pm 0,7 \text{ kcal mol}^{-1}$; $\Delta S^\ddagger = 1,8 \pm 1,8 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$) fueron determinados utilizando la ecuación de Eyring (ec. II.3), cuya representación gráfica (Figura III.11) es prácticamente lineal ($r = 0,999$) en un amplio ámbito de temperaturas ($\Delta T = 30 \text{ }^\circ\text{C}$).

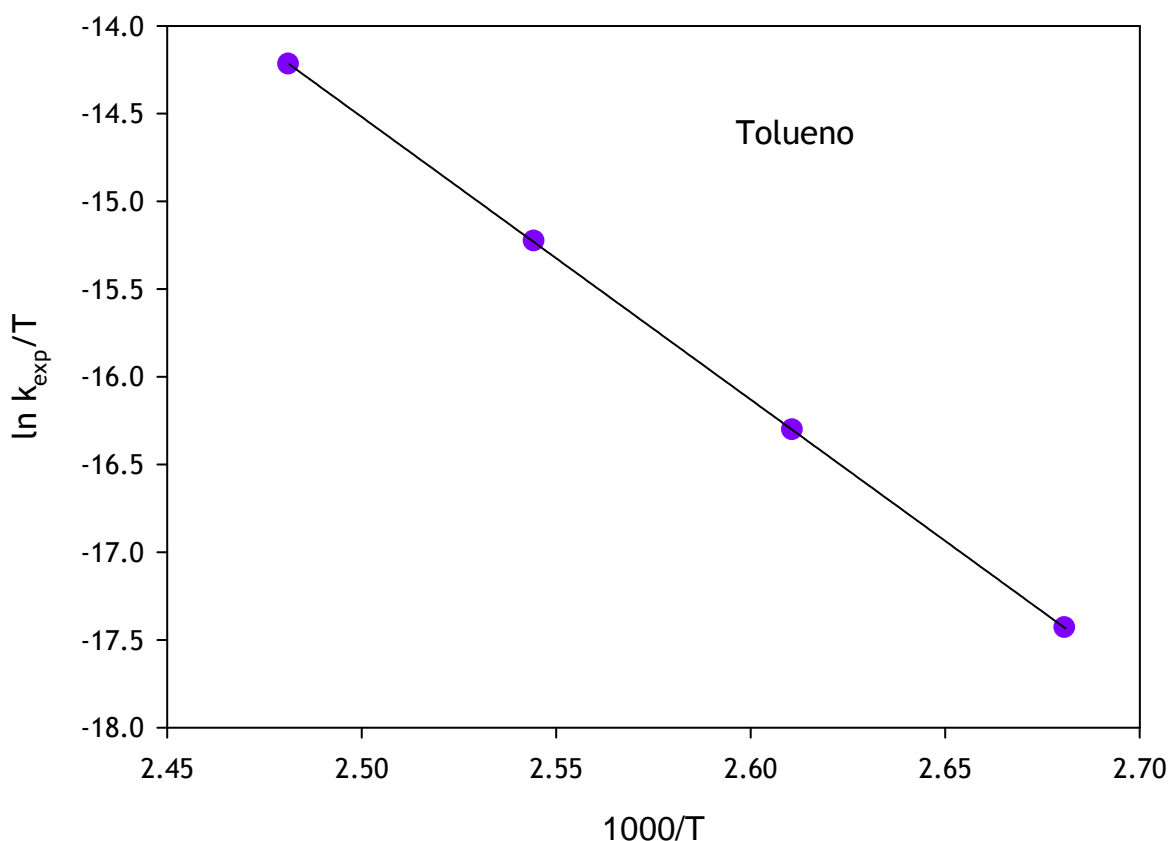


Figura III.12. Representación gráfica del efecto de la temperatura (ec. II.3) sobre los valores de k_{exp} correspondientes a la descomposición térmica de AJ-30 en tolueno.

III.4.5. En solución de benceno

El efecto de la temperatura sobre los valores de la constante de velocidad experimental (k_{exp}) de la reacción de descomposición térmica del trioxano AJ-30 en solución de benceno se puede representar a través de la ecuación de Arrhenius (ec. III.2.5), donde el valor de la energía de activación está expresado en cal mol^{-1} , y los errores corresponden a las desviaciones estándares derivadas de un tratamiento de los datos cinéticos por un método de cuadrados mínimos (Huyberegts y col., 1955).

$$\ln k_{\text{exp}} (\text{s}^{-1}) = (30,2 \pm 0,5) - (30832 \pm 208) \text{ R}^{-1} \text{ T}^{-1} \quad (\text{III.2.5})$$

Los valores de la entalpía y de la entropía de activación en solución de benceno ($\Delta H^\ddagger = 31,2 \pm 0,2 \text{ kcal mol}^{-1}$; $\Delta S^\ddagger = 1,7 \pm 0,3 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$) fueron determinados utilizando la ecuación de Eyring (ec. II.3), cuya representación gráfica (Figura III.12) es prácticamente lineal ($r = 0,999$) en un amplio ámbito de temperaturas ($\Delta T = 30 \text{ }^\circ\text{C}$).

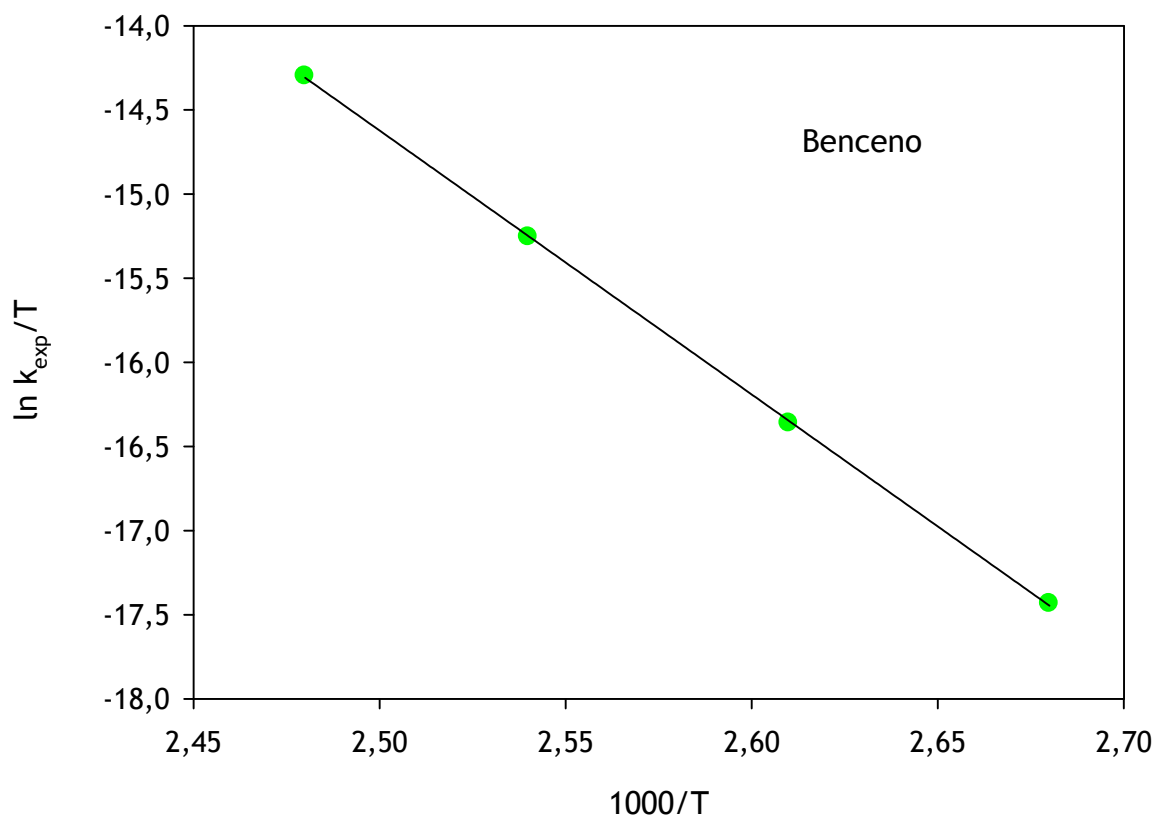


Figura III.13. Representación gráfica del efecto de la temperatura (ec. II.3) sobre los valores de k_{exp} correspondientes a la descomposición térmica de AJ-30 en benceno.

III.4.6. En solución de 1,4-dioxano

El efecto de la temperatura sobre los valores de la constante de velocidad experimental (k_{exp}) de la reacción de descomposición térmica del trioxano AJ-30 en solución de 1,4-dioxano se puede representar a través de la ecuación de Arrhenius (ec. III.2.6), donde el valor de la energía de activación está expresado en cal mol^{-1} , y los errores corresponden a las desviaciones

estándares derivadas de un tratamiento de los datos cinéticos por un método de cuadrados mínimos (Huyberegts y col., 1955).

$$\ln k_{\text{exp}} (\text{s}^{-1}) = (32,6 \pm 0,8) - (32540 \pm 339) \text{ R}^{-1} \text{ T}^{-1} \quad (\text{III.2.6})$$

Los valores de la entalpía y de la entropía de activación en solución de 1,4-dioxano ($\Delta H^\ddagger = 31,0 \pm 0,3 \text{ kcal mol}^{-1}$; $\Delta S^\ddagger = 1,7 \pm 0,7 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$) fueron determinados utilizando la ecuación de Eyring (ec. II.3), cuya representación gráfica (Figura III.13) es prácticamente lineal ($r = 0,9995$) en un amplio ámbito de temperaturas ($\Delta T = 30 \text{ }^\circ\text{C}$).

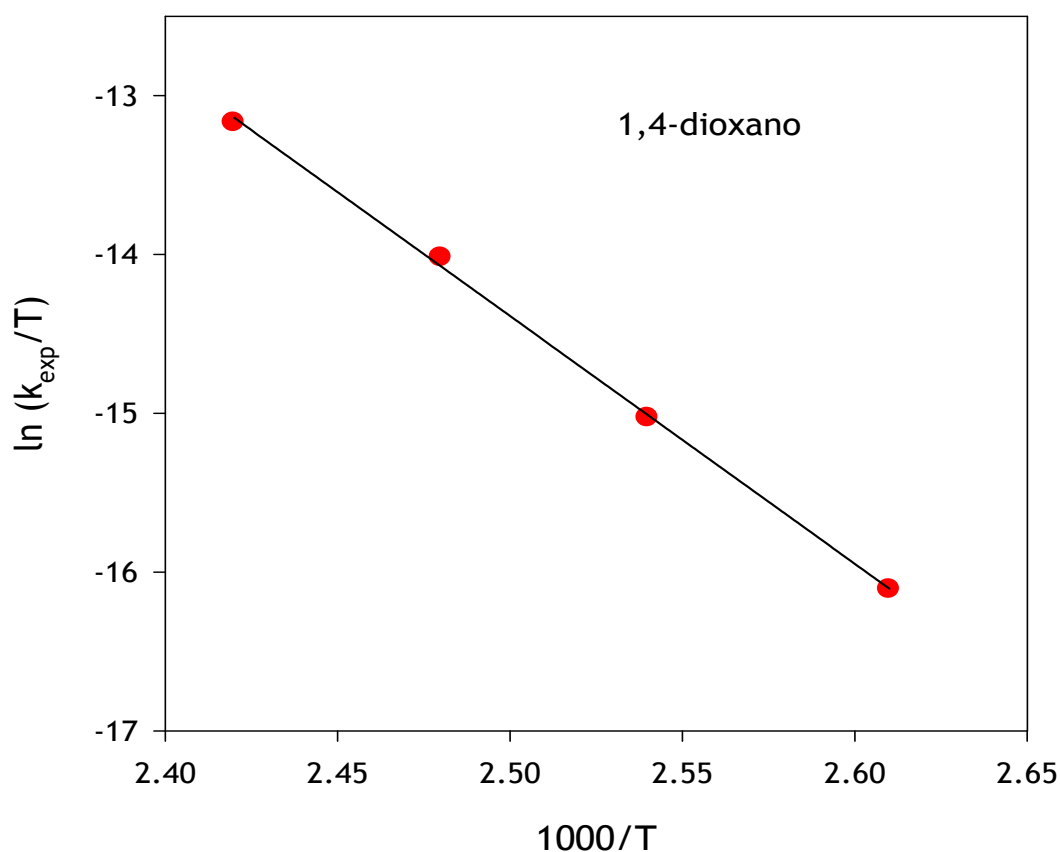


Figura III.14. Representación gráfica del efecto de la temperatura (ec. II.3) sobre los valores de k_{exp} correspondientes a la descomposición térmica de AJ-30 en 1,4-dioxano.

III.4.7. En solución de *n*-hexano

El efecto de la temperatura sobre los valores de la constante de velocidad experimental (k_{exp}) de la reacción de descomposición térmica del trioxano AJ-30 en solución de *n*-hexano se puede representar a través de la ecuación de Arrhenius ec. III.2.7, donde el valor de la energía de activación está expresado en cal mol^{-1} y los errores corresponden a las desviaciones estándares derivadas de un tratamiento de los datos cinéticos por un método de cuadrados mínimos (Huyberegts y col., 1955).

$$\ln k_{\text{exp}} (\text{s}^{-1}) = (32,0 \pm 1,1) - (32926 \pm 454) \text{ R}^{-1} \text{ T}^{-1} \quad (\text{III.2.7})$$

Los valores de la entalpía y de la entropía de activación en solución de *n*-hexano ($\Delta H^\ddagger = 32,7 \pm 0,45 \text{ kcal mol}^{-1}$; $\Delta S^\ddagger = 3,9 \pm 1.1 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$) fueron determinados utilizando la ecuación de Eyring (ec. II.3), cuya representación gráfica (Figura III.14) es prácticamente lineal ($r = 0,999$) en un amplio ámbito de temperaturas ($\Delta T = 50 \text{ }^\circ\text{C}$).

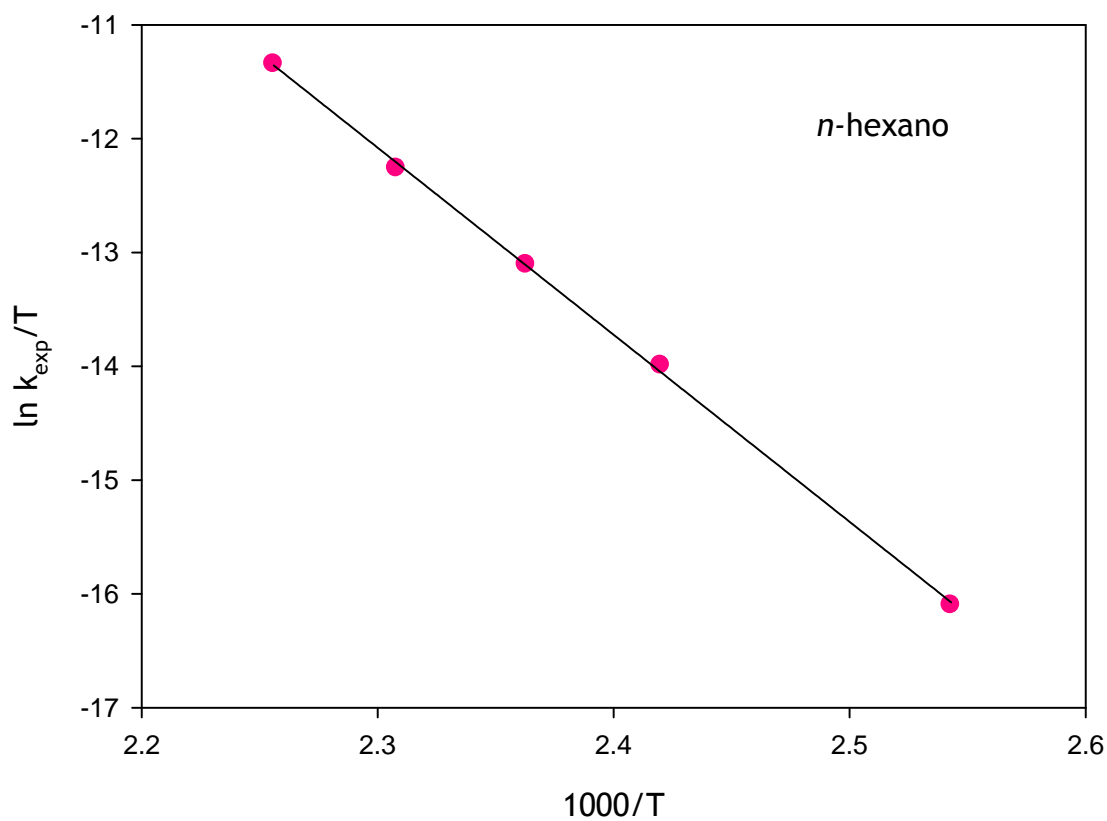


Figura III.15. Representación gráfica del efecto de la temperatura (ec. II.3) sobre los valores de k_{exp} correspondientes a la descomposición térmica de AJ-30 en *n*-hexano.

III.5. PRODUCTOS DE LA DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA DEL AJ-30

En la mayoría de los solventes se identificó ciclopentanona, producto principal derivado de la descomposición del AJ-30, mediante la técnica HPLC en fase reversa. También se identificó benceno en solución de metanol, acetonitrilo, *n*-hexano y 2-propanol.

Empleando la metodología descrita en el Capítulo II, Parte Experimental, se obtuvieron los cromatogramas correspondientes a la descomposición total de

AJ-30 en solución de metanol y benceno, mediante la técnica CG-MS. El análisis de los mismos permitió la identificación de algunos de los principales productos de reacción, de acuerdo con los tiempos de retención obtenidos, tal como se informa en la Tabla III.19.

Tabla III.19. Productos obtenidos de la reacción de descomposición térmica del
AJ-30 en solución

Solvente	Productos
Metanol	<p align="center">Ciclopentanona 1,4-difenil-3,4-ciclopentenodiol 1-metil-1-metoxi-ciclopenteno 1,4-difenil-3-metoxi-4-ciclopentenol 3-fenil-4-benzoil-2-butenal Benceno Diperóxido de Ciclopentanona (trazas) 1,4-difenil-4-ciclopentenol (trazas)</p>
2-propanol	<p align="center">Ciclopentanona Benceno</p>
<i>n</i> -hexano	<p align="center">Ciclopentanona Benceno</p>

Solvente	Productos
Benceno	Ciclopentanona 1,4-difenil-3,4-ciclopentenodiol 3-fenil-4-benzoil-2-butenal Bifenilo Diperóxido de Ciclopentanona (trazas)
Acetonitrilo	Ciclopentanona Benceno

CAPITULO IV

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

IV.1. REACCIÓN DE DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA DE AJ-30 EN SOLUCIÓN

IV.2. PRODUCTOS DE LA REACCIÓN DE DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA DEL
AJ-30 EN SOLUCIÓN

IV.3. EFECTO DEL SOLVENTE SOBRE LA REACCIÓN DE DESCOMPOSICIÓN
TÉRMICA UNIMOLECULAR DEL AJ-30 EN SOLUCIÓN

IV.4. REACTIVIDAD DE 1,2,4-TRIOXANOS SUSTITUIDOS

IV.5. REACTIVIDAD DE 1,2,4-TRIOXANOS SUSTITUIDOS EN ALCOHOLES.
PROYECCIONES

IV.1. REACCIÓN DE DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA DE AJ-30 EN SOLUCIÓN

En el capítulo anterior se presentan los resultados correspondientes al estudio experimental de la reacción de descomposición térmica del trioxano AJ-30 en solución, los valores de k_{exp} a diferentes temperaturas, los parámetros de activación calculados para cada solvente y el análisis de productos obtenidos en metanol, benceno, acetonitrilo, 2-propanol y *n*-hexano.

Todas las experiencias se llevaron a cabo en un ámbito de temperaturas entre 89 °C y 140 °C, dependiendo de cada sistema estudiado, y se realizaron en condiciones experimentales que permitieran minimizar los efectos de procesos de descomposición inducida, por lo que la concentración inicial de las SOLUCIONES de AJ-30 en cada solvente fue como mínimo de *ca.* 10^{-5} M. También se realizaron experiencias cinéticas a 120 °C en solución de metanol, acetonitrilo y benceno, a diferentes concentraciones iniciales de AJ-30 (Tabla IV.1).

Al menos a una temperatura y en todos los solventes se estudió la reacción de descomposición térmica del trioxano hasta alcanzar aproximadamente tres vidas media (>75 % de conversión).

De acuerdo a los resultados obtenidos, el comportamiento cinético del trioxano AJ-30 en los diferentes sistemas está de acuerdo con una ley cinética de pseudo primer orden hasta conversiones del trioxano superiores al 50%, por lo cual se descarta que en las condiciones experimentales en las que se llevaron a cabo los análisis existan procesos de descomposición inducida por ataques de especies radicalarias reactivas derivadas del propio trioxano que aceleren la descomposición térmica del mismo.

En la Tabla IV.1 se muestran los valores de constantes de velocidad (k_{exp}) obtenidos experimentalmente a dos temperaturas (120 y 130 °C) en los diferentes solventes estudiados.

Tabla IV.1. Constantes de velocidad de primer orden (k_{exp}) a distintas temperaturas correspondientes a la termólisis de AJ-30 en diferentes solventes

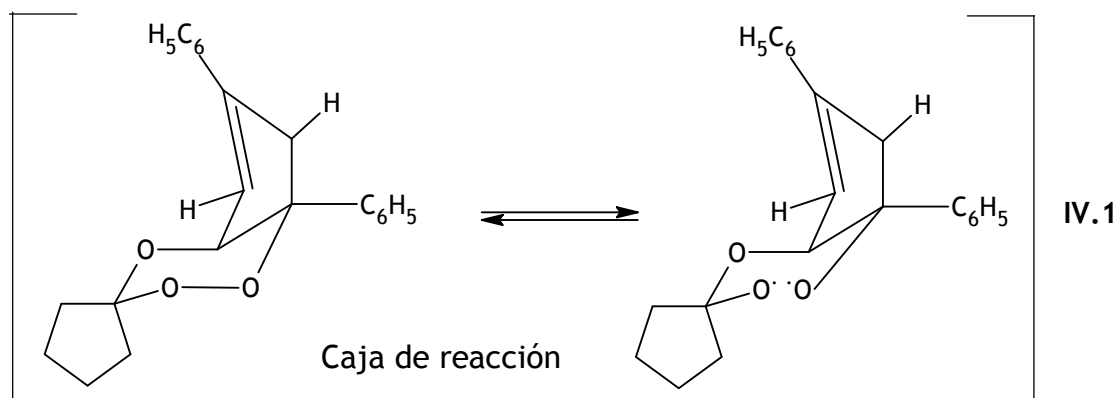
Solvente	[AJ-30] _t 10 ⁻⁴ M	k_{exp} (10 ⁻⁵ s ⁻¹) T= 120 °C	k_{exp} (10 ⁻⁵ s ⁻¹) T= 130 °C	$k_{130^{\circ}\text{C}}/k_{120^{\circ}\text{C}}$
Metanol	4,60	38,7	110	2,84
	0,36	42,2		
2-propanol	7,19	24,0	61,8	2,58
Acetonitrilo	5,09	17,3	45,3	2,62
	0,54	18,0		
1,4-dioxano	5,5	11,7	32,9	2,81
Tolueno	1,49	9,54 ^a	26,8	2,86
Benceno	4,5	9,37	24,8	2,65
	0,5	9,11		
n-Hexano	6,0	3,98	11,6 ^b	2,91

^a- Valor determinado a T= 122 °C, ^b- Valor obtenido por interpolación

Se observa que en todos los solventes estudiados, un aumento de 10 °C en la temperatura de termólisis provoca prácticamente el mismo efecto en la velocidad de descomposición del trioxano estudiado. En la última columna de la Tabla IV.1 se muestra que la k_{exp} a 130 °C aumenta entre 2,58 y 2,91 veces con respecto al valor obtenido a 120 °C. Sin embargo se evidencia un real efecto del solvente sobre las constantes de velocidad, tal que a medida que aumenta la polaridad del solvente aumenta la velocidad de descomposición del trioxano, con lo que se aprecia una constante 10 (diez) veces más grande en metanol que en hexano a una temperatura de 120 °C (Tabla IV.1).

Por otro lado, los resultados muestran que en metanol, acetonitrilo y benceno no existe variación apreciable en los valores de las constantes de velocidad en el rango de concentraciones experimentales por ejemplo, a una temperatura dada ($T= 120\text{ }^{\circ}\text{C}$) un aumento de 10 veces en la concentración inicial del trioxano en esos solventes prácticamente no influye sobre la velocidad de reacción (Tabla IV.1). De este modo, el comportamiento observado permite descartar la existencia de descomposición inducida del AJ-30, que podría estar afectando la etapa determinante de la velocidad de reacción.

La identificación de los productos obtenidos en la reacción de termólisis del AJ-30, permite postular para su descomposición térmica en solución, un mecanismo en etapas e iniciado por la ruptura homolítica del enlace O-O de la molécula, con la formación del correspondiente birradical intermediario, tal como se representa en la ecuación IV.1.



En esta primera etapa el birradical generado permanece transitoriamente encerrado en un entorno de moléculas del solvente conocido comúnmente como “caja de reacción”. Es posible que el birradical pueda recombinarse para dar nuevamente el peróxido cíclico, antes de que se produzca la difusión desde la caja de reacción. Sin embargo este proceso es muy rápido, por lo que se acepta que la etapa inicial de formación del birradical sería entonces la determinante de la velocidad de la reacción (Cafferata y col., 1990). Posteriormente esta especie sufrirá rupturas C-C o C-O originando los productos observados para cada sistema en particular.

Este comportamiento es comparable al observado en otros compuestos con enlace peroxídico, como son los 1,2,4,5-tetroxanos y 1,2,4,5-trioxazinas, con estructuras químicas similares al 1,2,4-trioxano (Capítulo I, sección I.6.2).

Cabe mencionar además, que se han obtenido resultados similares a partir de estudios de termólisis de 1,2,4,5,7,8-hexaoxaciclononanos sustituidos, también denominados triperóxidos (Esquema I.7.b), cuya estructura cíclica posee tres enlaces O-O (Cañizo, 2001; Eyler, 2003).

En todos los casos mencionados anteriormente las reacciones de

descomposición térmica en solución responden a un mecanismo común en etapas, donde la etapa inicial y determinante de la velocidad de reacción es la ruptura homolítica de uno de los enlaces peroxídicos de la molécula, con la formación del correspondiente birradical intermediario. (Cañizo, 2006; Cafferata y col., 1991). Como se dijo anteriormente, este hecho se puede explicar teniendo en cuenta que la energía de disociación del enlace O-O es considerablemente menor que las energías correspondientes a los enlaces restantes C-O, C-C o C-H, que hace que los compuestos con enlace peroxídico reaccionen a elevadas temperaturas a través de la disociación inicial del enlace O-O, prevaleciendo este mecanismo por sobre el proceso concertado.

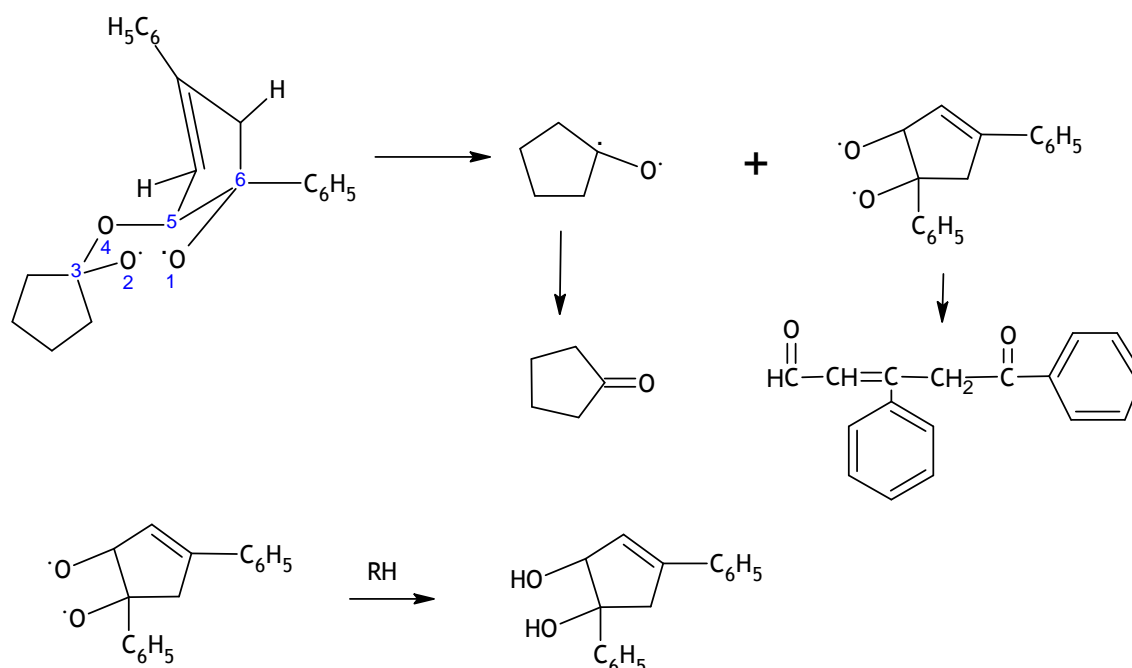
IV.2. PRODUCTOS DE LA REACCIÓN DE DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA DEL AJ-30 EN SOLUCIÓN

De acuerdo a los resultados obtenidos, en la descomposición térmica del AJ-30 en solución se pueden postular reacciones que son consistentes con la formación de los productos observados, respondiendo a un típico mecanismo en etapas. El birradical inicialmente formado dentro de la “caja de reacción” experimentaría la ruptura del enlace C3-O4 dando lugar a la formación de ciclopentanona que fue detectada en todos los solventes y a un birradical intermediario que permitió observar diferentes productos en solventes como benceno y metanol (Tabla III.21). Por un lado el birradical da lugar a la formación de 3-fenil-4-benzoil-2-butenal por ruptura del anillo ciclopenténico, y por otro participa en reacciones de extracción de hidrógeno con el solvente,

formando 1,4-difenil-3,4-ciclopentenodiol (Esquema IV.2).

El análisis por HPLC identificó la presencia de benceno en todos los solventes estudiados, producto cuya aparición se justifica por la existencia de rupturas C-C de la molécula de trioxano y posterior extracción de hidrógeno del medio de reacción. En benceno como solvente, si bien no puede detectarse la formación de benceno como producto de reacción, puede observarse la formación de bifenilo. Este producto proviene de la recombinación de radicales fenilo que pueden haberse formado por rupturas C-C en el trioxano o como producto de la extracción de hidrógeno del solvente.

En solución de metanol se identificaron varios productos que indican la interacción de distintos radicales intermediarios con el solvente. Entre ellos se puede mencionar al diperoxido de ciclopentanona derivado de una recombinación de radicales (Esquema IV.3) y trazas de 1-metil-1-metoxi-ciclopenteno y 1,4-difenil-3-metoxi-4-ciclopentenol.

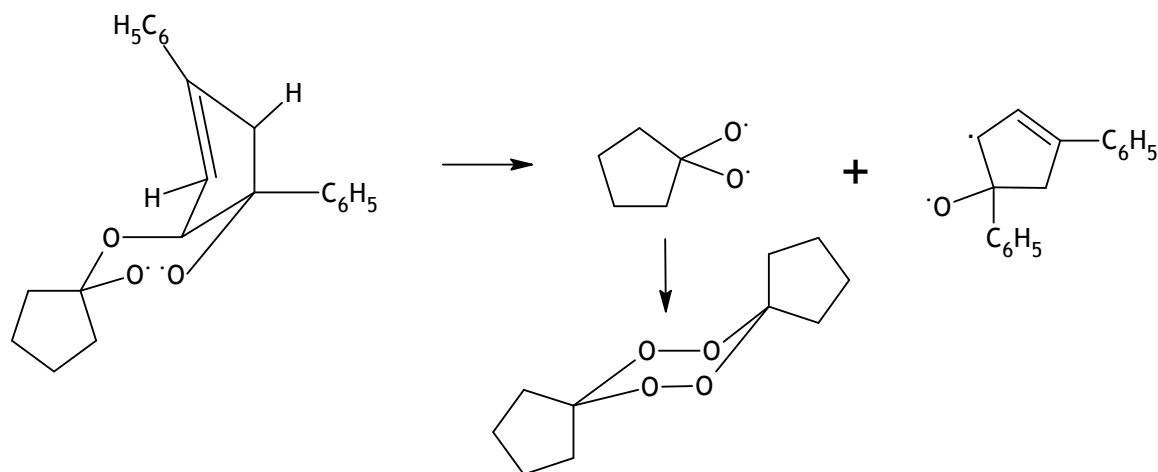


Esquema IV.2

Los productos de la descomposición térmica del AJ-30 en solución pueden compararse con los obtenidos para otros 1,2,4-trioxanos sustituidos cuya termólisis ha sido estudiada en condiciones experimentales similares. En el Capítulo I, secciones I.7.6 y I.7.7 se detallan los productos de la reacción de termólisis para los trioxanos T, I y II. La primera etapa en el mecanismo de la reacción es común para los diferentes 1,2,4-trioxanos sustituidos. El trioxano I (Esquema I.16) posee una estructura muy semejante a la del AJ-30, donde los anillos aromáticos son monofluorados en posición *para*, por lo que la termólisis de I en metanol, *n*-hexano y benceno produce compuestos similares a los observados para el AJ-30.

Allegretti y col. (1999), presentan el análisis de los espectros de masa de cada uno de los picos cromatográficos y las principales fragmentaciones observadas de los productos e intermedios de la reacción de descomposición térmica del AJ-30, I y T en solución de metanol y benceno a una temperatura de 150°C para conversiones casi totales del trioxano. Los autores proponen la formación de productos del AJ-30 a través de dos mecanismos diferentes: uno sería el que se inicia a partir de la ruptura C3-O4 del birradical, tal como se presenta anteriormente (Esquema IV.2) y al que mencionan como favorito; y otro que plantea una ruptura alternativa C5-O4 del birradical inicialmente formado en la reacción (Esquema IV.3).

Ambas propuestas resultan adecuadas para explicar los productos detectados en el presente trabajo.



Esquema IV.3.

IV.3. EFECTO DEL SOLVENTE SOBRE LA REACCIÓN DE DESCOMPOSICIÓN TÉRMICA UNIMOLECULAR DEL AJ-30 EN SOLUCIÓN

En general, las reacciones homolíticas presentan efectos del solvente menos pronunciados que los procesos heterolíticos, pues la ausencia de los efectos de solvatación de naturaleza electrostática conduce a interacciones entre soluto y solvente de importancia significativamente menor (Eyler, 2003). Sin embargo, se han demostrado efectos del medio sobre cinéticas y mecanismos de algunas reacciones de compuestos con enlace peroxídico que transcurren con formación de radicales libres, tal como se menciona en el Capítulo I.

La acción del medio sobre los reactivos y/o complejos activados de reacciones que producen radicales se manifiesta en las velocidades de reacción observadas y/o en los parámetros de activación o en la proporción relativa de los productos formados, aunque, puede no verse afectado el mecanismo

general de la reacción.

Por otra parte, cuando la reacción química tiene lugar en solución, tanto los reactivos como el complejo activado deben considerarse solvatados en distinta proporción, lo cual dependerá de las propiedades del solvente utilizado. La solvatación de un intermediario de tipo radical libre, como el birradical generado en la etapa inicial de la reacción estudiada, puede afectar apreciablemente la reactividad del mismo. De este modo la especie sufrirá diferentes interacciones con el solvente considerado, lo que determinará la velocidad de reacción correspondiente.

Ha sido ampliamente discutido en la literatura en general, que los sistemas líquidos son sistemas complejos donde en muchos casos se debe trabajar con grandes aproximaciones para interpretar determinadas teorías físicas debido a que las interacciones entre soluto y solvente son muy complicadas. Por lo tanto, la predicción del efecto de solvente sobre las velocidades de reacción y la correlación de estos efectos con las propiedades intrínsecas del solvente resultan muy difíciles. Es sabido que el solvente no es un medio homogéneo y continuo, sin embargo, muchos autores lo han tratado así a fin de establecer correlaciones empíricas o teóricas entre las constantes de velocidad o parámetros de activación y diferentes parámetros característicos del solvente (índice de refracción, parámetro de solubilidad, momento dipolar, constante dieléctrica, parámetros empíricos de polaridad, entre otros). Si bien con estos tratamientos no se puede determinar el alcance completo del efecto del solvente sobre la cinética de una reacción, muchas de esas correlaciones permiten obtener conclusiones que dan una vasta idea de

estos efectos. En esta sección se presentarán algunas de esas correlaciones aplicadas a los diferentes sistemas AJ-30-solvente a fin de evaluar el efecto del solvente en su descomposición térmica.

Leffler (1955) fue uno de los primeros autores en estudiar relaciones lineales de energía libre a través de la representación gráfica de la ecuación:

$$\Delta H^\ddagger = \Delta H^\circ + \beta \Delta S^\ddagger$$

La linealidad de la gráfica ΔH^\ddagger vs. ΔS^\ddagger obtenida indicaría una compensación entalpía-entropía también conocida como “efecto de compensación”, definiendo para el compuesto estudiado, la existencia de una genuina “serie de reacciones” en los medios considerados. La pendiente de la gráfica arroja el valor de la temperatura isocinética β para esa serie de reacciones (Bunnet, 1974). Desde un punto de vista físico, la temperatura isocinética β sería la temperatura a la cual la reacción (en este caso la descomposición térmica del AJ-30) transcurriría a la misma velocidad en todos los solventes estudiados.

La representación gráfica ΔH^\ddagger vs. ΔS^\ddagger para el AJ-30 (Figura IV.1) no muestra una correlación exactamente lineal entre los parámetros de activación obtenidos para la reacción de descomposición térmica del AJ-30 en solución de diferentes solventes.

Esta correlación ha sido ampliamente criticada por diversos autores (Petersen, 1964; Exner, 1970) debido a que los valores de ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger se obtienen de la misma serie de datos, por lo cual sus errores están correlacionados. En efecto, ΔH^\ddagger se obtiene de la pendiente de la ecuación de Eyring (ec. II.3) y ΔS^\ddagger de la correspondiente ordenada al origen. En realidad, la interdependencia

entre las dos cantidades existiría aún en ausencia de errores.

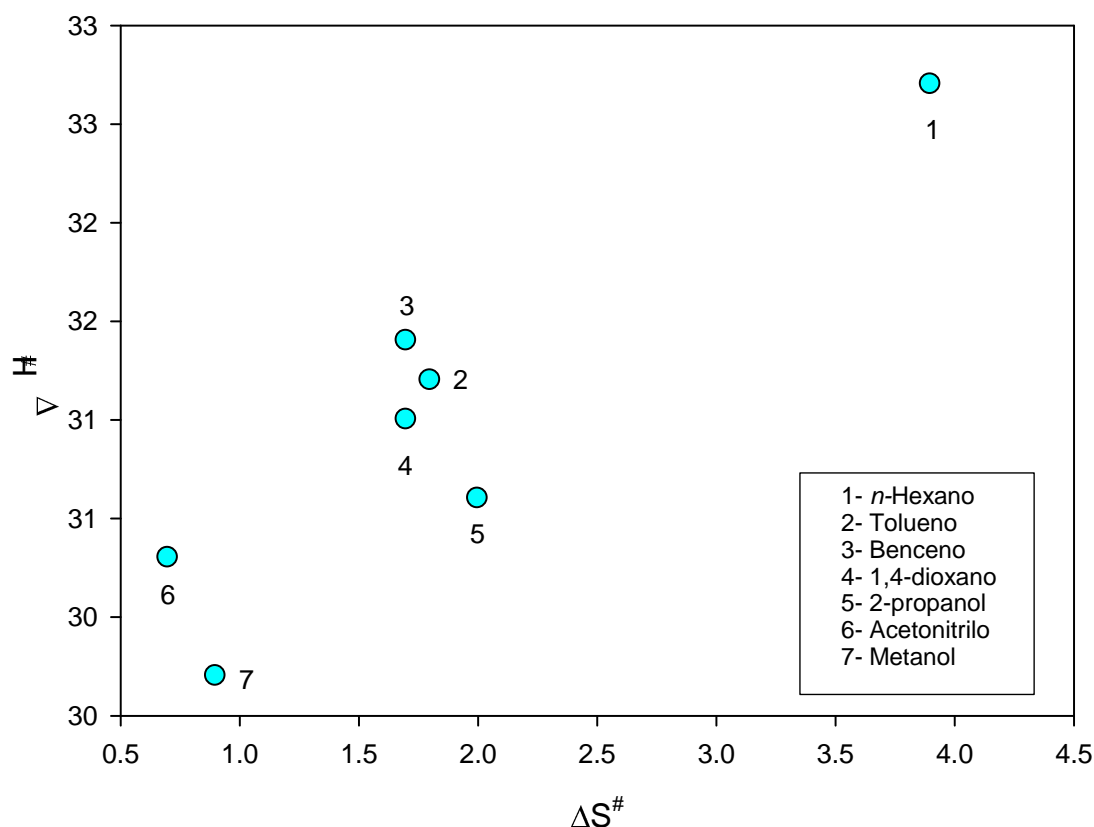


Figura IV.1. Representación de acuerdo con el criterio de Leffler para la descomposición térmica de AJ-30 en solución

Petersen (1964), demostró que el error en ΔH^\ddagger es directamente proporcional al error en ΔS^\ddagger y que la variación en los valores de los parámetros de activación debe superar varias veces el máximo error cometido en las determinaciones para poder considerar esa relación como una verdadera relación isocinética. Analizando los parámetros de activación obtenidos para la descomposición térmica del AJ-30 en diferentes solventes (Tabla IV.2) se puede observar que la variación en las entalpías de activación es de 3,0 kcal/mol,

valor que resulta muy próximo (o levemente superior) al error experimental. Se puede detectar una variación en el mismo sentido en los valores de las entropías de activación ($\Delta\Delta S^\ddagger = 3,2 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$) de lo cual se desprenden valores prácticamente constantes de energía libre ($\Delta\Delta G^\ddagger = 1,9 \text{ kcal/mol}$). Sin embargo, el intervalo de variación de estos parámetros no es lo suficientemente amplio y levemente supera los errores cometidos en las determinaciones experimentales, por lo que se puede considerar que este tratamiento presenta algunas limitaciones para ser aplicado a esta serie de experiencias, conduciendo a la conclusión de que no hay una clara compensación de los parámetros de activación.

Tabla IV.2. Parámetros de activación de la descomposición térmica unimolecular de AJ-30 en solución

Solvente	ΔT (°C)	ΔH^\ddagger (kcal mol ⁻¹)	ΔS^\ddagger (cal mol ⁻¹ K ⁻¹) ^a	$\Delta G^{\ddagger b}$ (kcal mol ⁻¹)
<i>n</i> -Hexano	50	32,7 ± 0,5	3,9 ± 1,1	31,2 ± 0,5
1,4-Dioxano	30	31,0 ± 0,3	1,7 ± 0,7	30,3 ± 0,3
Benceno	30	31,4 ± 0,2	1,7 ± 0,3	30,7 ± 0,2
Tolueno	30	31,2 ± 0,7	1,8 ± 1,8	30,5 ± 0,7
Acetonitrilo	30	30,3 ± 0,3	0,7 ± 0,7	30,0 ± 0,3
Metanol	40	29,7 ± 0,3	0,9 ± 0,7	29,3 ± 0,3
2-propanol	10	30,6 ± 0,9	2,0 ± 2,3	29,8 ± 0,9

^a- Equivale a unidades entrópicas (u.e.), ^b- Valores determinados a T = 120°C,

^b- Valores estimados a partir de dos valores de constantes de velocidad

Diferentes autores (Exner, 1970; Linert y Jameson, 1989) sostienen que la única evidencia de relación isocinética que no presenta ambigüedades es la intersección en un único punto (o una zona dentro del error experimental) de todas las rectas $\ln k$ vs. $1/T$ para una serie de reacciones. A partir de ese punto se puede determinar el valor de β . Analizando el efecto de la temperatura sobre las constantes de velocidad de la reacción de termólisis del trioxano AJ-30 se desprende que dicho efecto es prácticamente el mismo independiente del solvente. Como se mencionó anteriormente un aumento de la temperatura de 120 a 130 °C muestra una variación $k_{130\text{ °C}}/k_{120\text{ °C}}$ entre 2,5 y 2,9 en todos los solventes estudiados (Tabla IV.I). Esos valores prácticamente constantes se reflejan también en la Fig IV.2 donde las rectas correspondientes a las representaciones de la ecuación de Eyring se presentan casi paralelas lo cual permitiría analizar a la serie de reacciones como isoentálpicas (Tabla IV.2), donde la reactividad estaría determinada por la entropía de la reacción. Para el conjunto de sistemas estudiados en este trabajo no se observa dicho punto de intersección en el plano de Arrhenius (Figura IV.2) por lo tanto la serie de reacciones no se puede representar a través de una “Relación Isocinética” de este tipo.

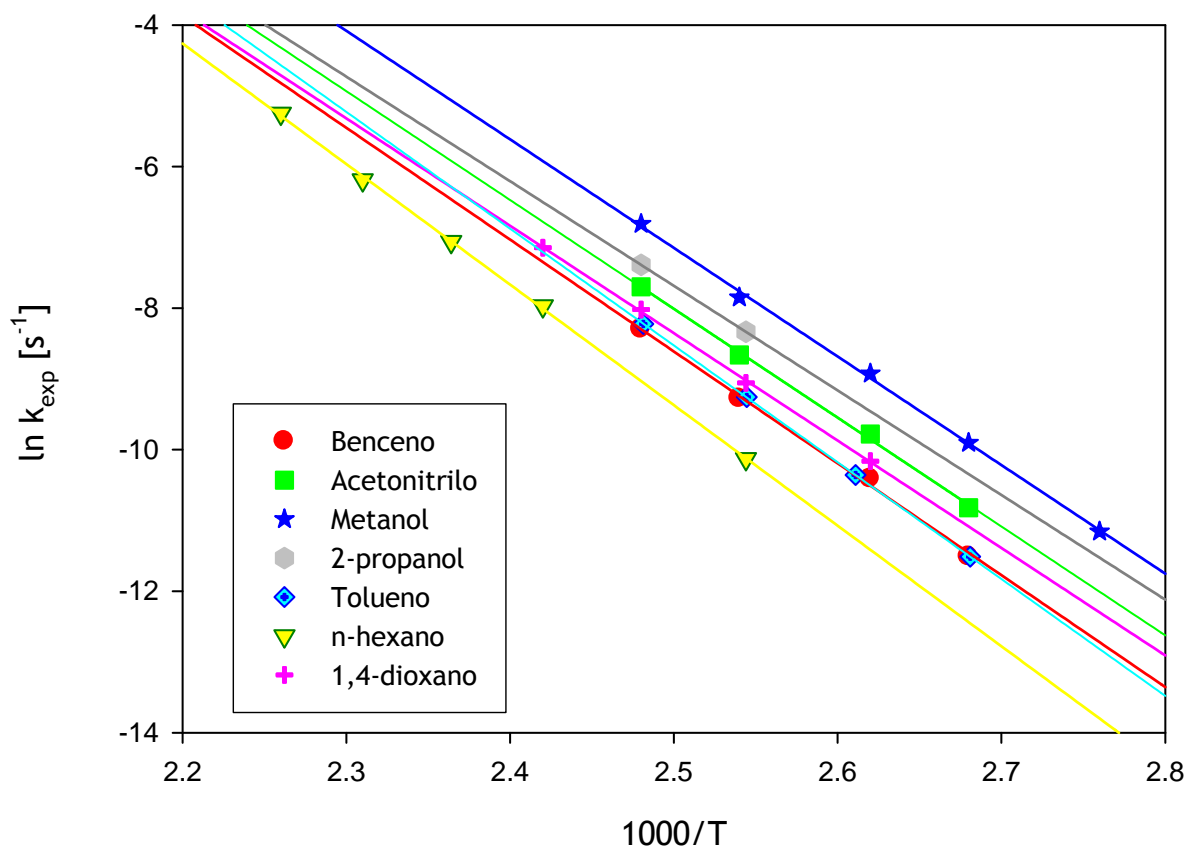


Figura IV.2. Representación de acuerdo con el criterio de Exner (1970), para la descomposición térmica de AJ-30 en solución

Es evidente que llevar a cabo la misma reacción cambiando de un solvente a otro implica modificar simultáneamente varias condiciones al sistema (interacciones específicas soluto-solvente, efectos particulares de solvatación, estructura del solvente, efectos de la caja del solvente, etc.) por lo cual el tratamiento de los datos de acuerdo a algunos de los criterios para identificar relaciones isocinéticas, asociadas al efecto del solvente sobre una reacción puede resultar algo inadecuado en algunos casos y mucho más

complejo de lo que parece. Sin embargo, como se mencionó en el Capítulo I, tanto el criterio de Leffler (1955) como el propuesto por Exner (1970) han sido exitosamente aplicados en el estudio de la descomposición térmica unimolecular de varios tetroxanos (Cafferata y col., 1991; Eyler y col., 2004; Bustillo y col., 2006), triperoxanos (Cañizo, 2001; Eyler, 2003) y trioxazinas sustituidos (Cafferata y col., 1995-b). En casi todos estos compuestos cíclicos con enlace peroxídico se evidencia efecto de solvente con verdadera relación isocinética, encontrándose que los valores de los parámetros de activación varían dentro de amplios intervalos, varias veces superiores a los errores experimentales informados.

Ruff (2002) ha sugerido que el efecto de solvente sobre los parámetros de activación debe estudiarse considerando solventes de estructura muy similar o de composición similar para que no cambien los efectos electrónicos. Ruff sostiene que la reorganización del solvente generalmente no destruye las correlaciones de energía libre pero puede causar desviaciones debido a dichos cambios electrónicos y efectos estéricos (por ej. formación de puentes de hidrógeno, interacciones donador-aceptor, etc). Aplicando este criterio a las experiencias de este trabajo podría verse una mejor correlación si se consideran sólo los solventes apolares (n-hexano, tolueno, benceno, 1,4-dioxano), así en la Figura IV.1 mejoraría relativamente la correlación lineal entre ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger , observándose además que los solventes próticos formarían parte de otra correlación.

Otra forma de evaluar los efectos del solvente consiste en determinar las constantes de velocidad de una reacción a dos temperaturas en diferentes

solventes y establecer una correlación entre los logaritmos de las mismas. Dado que las determinaciones de estas constantes son independientes, sus errores también lo son, por lo tanto la existencia de una relación lineal implicaría una relación isocinética para la serie estudiada (Exner, 1964; Connors, 1990). En la Figura IV.3 se presenta una correlación de los datos obtenidos para la reacción de descomposición térmica del AJ-30 a las temperaturas $T_1 = 130^\circ\text{C}$ y $T_2 = 120^\circ\text{C}$ en los solventes estudiados.

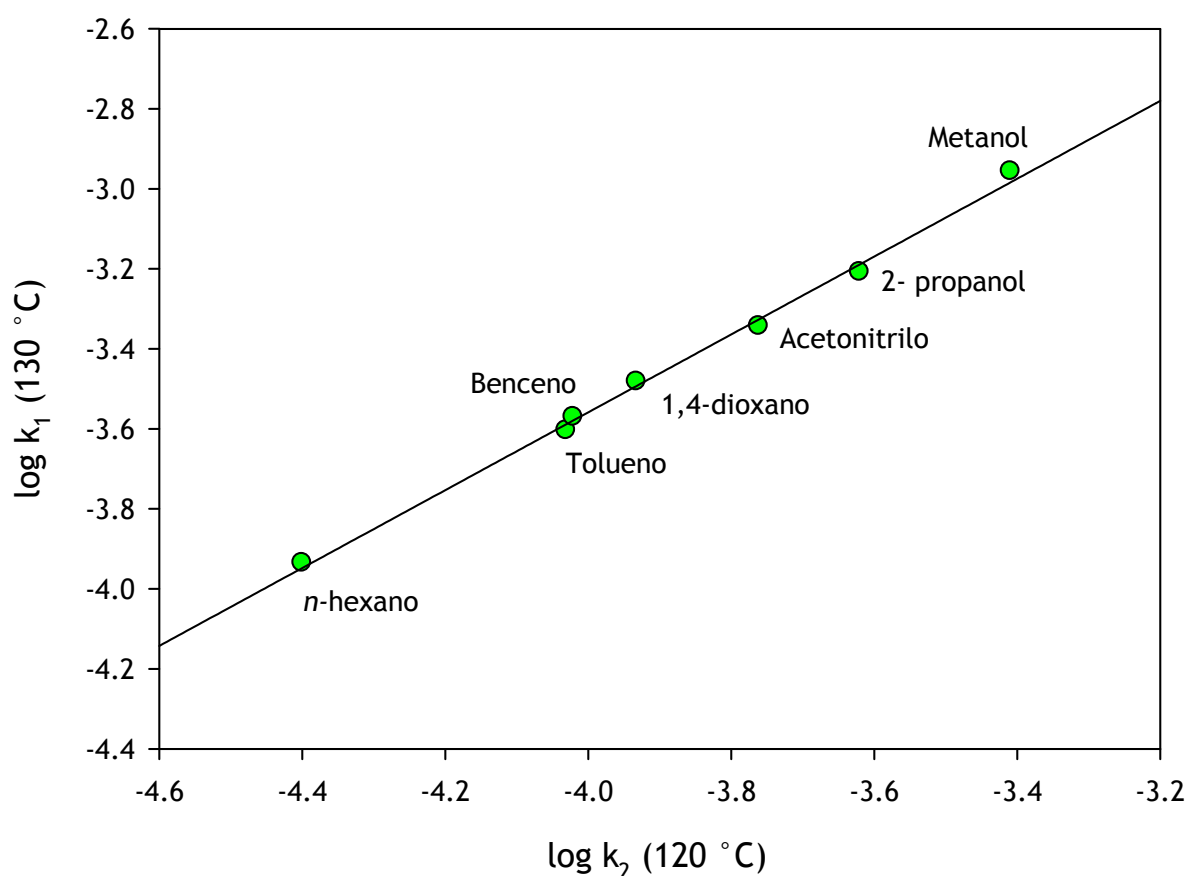


Figura IV.3. Representación gráfica de $\log k_1$ vs $\log k_2$ correspondiente a la descomposición térmica del trioxano AJ-30 en los diferentes solventes.

Esta representación gráfica ($\log k_1$ vs $\log k_2$) presenta una correlación lineal ($r= 0,997$) mostrando la existencia de un real efecto de solvente sobre los valores de constante de velocidad experimental. De acuerdo a este tratamiento el conjunto de reacciones estudiadas presentaría una relación isocinética. Históricamente, la relación isocinética y el efecto de compensación fueron considerados sinónimos o bien fueron diferentes nombres para un mismo fenómeno (Connors, 1990). Sin embargo, se ha demostrado que esto no es así y la ocurrencia de uno no implica necesariamente la ocurrencia del otro, tal como se ha observado para el AJ-30.

El efecto del solvente sobre las constantes de velocidad k_{exp} puede analizarse también en función de algún parámetro empírico de polaridad de los mismos. En la Figura IV.4 se presenta la correlación existente entre el logaritmo natural de las constantes de velocidad y el parámetro empírico de polaridad del solvente $E_T(30)$ (Reichardt, 1965; Reichardt y Dimroth, 1968).

Los valores correspondientes al parámetro $E_T(30)$ para cada solvente se muestran en la Tabla IV.3. Este parámetro empírico de polaridad del solvente determinado espectroscópicamente, es una medida de las interacciones entre soluto/solvente en la región cibotáctica ó coesfera de disolvente y no tiene equivalencia directa con otras propiedades macroscópicas del solvente como la constante dieléctrica o el momento dipolar (Reichardt, 1990).

Según los valores que correspondan al parámetro $E_T(30)$, los solventes se pueden dividir en: solventes próticos ($E_T(30)$ entre 47 y 63), solventes dipolares apróticos ($E_T(30)$ entre 40 y 47) y solventes apolares apróticos ($E_T(30)$ entre 30 y 40) (Reichardt, 1990).

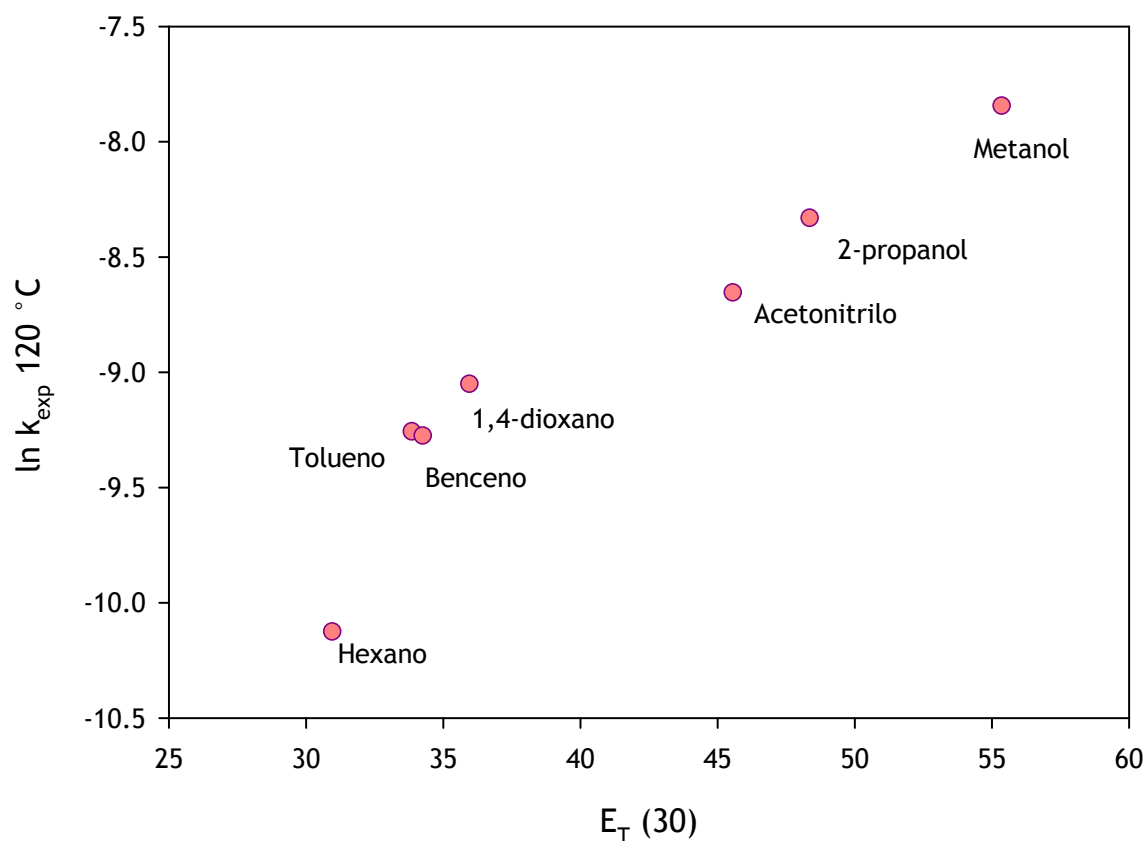


Figura IV.4. Dependencia de la constante de velocidad para la reacción de descomposición térmica de AJ-30 a 120 °C con el parámetro empírico de polaridad del solvente, $E_T(30)$

De acuerdo a lo observado en la Figura IV.4, un aumento en la polaridad del solvente medida a través de los valores correspondientes al parámetro $E_T(30)$ produce un aumento de la reactividad del AJ-30 en solución. Si bien la correlación no es perfectamente lineal se evidencia un claro efecto de solvente sobre la reactividad del trioxano.

Los resultados experimentales confirman una mayor reactividad de los compuestos con enlace peroxídico en solución de alcoholes, tal como ha sido demostrado en estudios anteriores para triperóxidos orgánicos cíclicos (Cañizo, 2001; Eyler, 2003).

En la Figura IV.4 podrían diferenciarse dos grupos de solventes donde la correlación es lineal. Por un lado los solventes apolares apróticos (*n*-hexano, tolueno, benceno y 1,4-dioxano) y por otro los solventes polares (acetonitrilo, 2-propanol y metanol).

Tabla IV.3. Valores correspondientes al parámetro $E_T(30)$ para los solventes estudiados

Solvente	$E_T(30)$, kcal/mol
Hexano	31,00
Tolueno	33,90
Acetonitrilo	45,60
Benceno	34,30
Metanol	55,40
2-propanol	48,40
1,4-dioxano	36,00

Es evidente que la cinética de la descomposición térmica del AJ-30 se ve afectada por la naturaleza del solvente utilizado como medio de reacción. Sin

embargo, ese efecto no es tan marcado sobre los parámetros de activación.

IV.4. REACTIVIDAD DE 1,2,4-TRIOXANOS SUSTITUIDOS

El análisis de la reactividad en solución resulta de gran importancia en el estudio de moléculas que portan el anillo de 1,2,4-trioxano, como son los compuestos que pertenecen a la “segunda generación de antimaláricos”, dentro de los cuales estaría el trioxano AJ-30. En este caso, se ha demostrado que tanto el anillo con unión peroxídica como el anillo de ciclopenteno son esenciales en la síntesis de estas drogas sintéticas por su alta actividad antimalárica (Jefford, 2007).

Cabe destacar que la existencia de las distintas conformaciones que adoptan estas moléculas, sumado al gran tamaño de los sustituyentes que presentan, podrían dar lugar a diferencias en la solvatación y, en consecuencia, en la reactividad que poseen los mismos (Nesprías, 2009).

La reacción de descomposición térmica en solución de metanol y 1,4-dioxano ha sido estudiada para otros 1,2,4-trioxanos sustituidos. En la Tabla IV.4 se presentan los valores de constantes de velocidad obtenidos a dos temperaturas para la termólisis en solución de metanol y 1,4-dioxano para los trioxanos I, II, III (Esquema I.16) y T (Esquema I.15) y se comparan con los resultados obtenidos para el AJ-30.

Los valores de constantes de velocidad de reacción para la descomposición del AJ-30, I, II y III en metanol y AJ-30, I y III en 1,4-dioxano son similares, quizás debido a sus semejanzas estructurales: los tres poseen en

la molécula dos anillos aromáticos, un anillo insaturado unido directamente al ciclo que presenta la unión peroxídica y además un sustituyente cíclico de cinco o seis miembros respectivamente.

De la misma Tabla IV.4 se desprende que la reactividad del trioxano T, estructuralmente muy diferente, es considerablemente inferior en ambos solventes analizados.

Tabla IV.4. Constantes de velocidad de reacción para la descomposición de 1,2,4-trioxanos sustituidos en metanol y 1,4-dioxano

Trioxano	Temperatura (°C)	k_{exp} (10^{-5} s^{-1}) Metanol	k_{exp} (10^{-5} s^{-1}) 1,4-dioxano
AJ-30	120	38,7	78,7
	140	261,7 ^a	
I	120	42,2 ^b	99,1 ^c
	140	242,0 ^b	
	140		
II	120	30,5 ^b	
	140	186,0 ^b	
III	120	32,0	67,2 ^c
	140	241,8	
T	120	2,65 ^e	4,11 ^d
	140	19,0 ^f	

^a- Valor obtenido por extrapolación; ^b- Cafferata y col., 2000; ^c- Nesprías, 2009; ^d- Valor obtenido por interpolación (Eyler y col., 1999); ^e- Valor obtenido por interpolación (Cafferata y col., 2003); ^f-Cafferata y col., 2003

Nesprías (2009), estudia el efecto de sustituyentes en la reacción de descomposición térmica de diperóxidos, triperóxidos y 1,2,4-trioxaciclohexanos sustituidos en solución de 1,4-dioxano, comprobando una mayor reactividad de éstos últimos en ese solvente, por lo que supone que la presencia de grupos voluminosos, tales como grupos fenilos o sustituyentes cíclicos unidos directamente al anillo que porta la función O-O, afectaría considerablemente la velocidad de descomposición de estos compuestos peroxídicos. Así, por otro lado, la elevada reactividad de los trioxanos estaría asociada al gran tamaño de los sustituyentes. Una vez abierto el anillo, el birradical formado a través de la ruptura inicial del enlace O-O, adoptaría otras conformaciones de mayor estabilidad que dificultarían la reciclación del mismo dentro de la caja del solvente, con lo cual la reacción se desplazaría en la dirección de formación de los productos correspondientes y en consecuencia se detectan mayores valores de constantes de velocidad.

Estas diferencias de reactividad observadas en función del tamaño de los sustituyentes está directamente vinculada con el tamaño de las moléculas. El volumen de Van der Waals para los distintos trioxanos se puede calcular utilizando un método sencillo propuesto por Zhao y col. (2003) el cual se basa en una suma de contribuciones atómicas y de longitudes de enlaces (Tabla IV.5). De este modo, los trioxanos AJ-30, I, II y III, aproximadamente duplican en volumen al trioxano T. En este caso el compuesto peroxídico con menor tamaño molecular se comporta como el más estable de su familia cuando se analiza su descomposición térmica en solución a elevadas temperaturas. Se podría postular que el mecanismo de interacción T-solvente, sería diferente al

planteado para los otros trioxanos, debido al pequeño volumen de los sustituyentes metilo que presenta la molécula. La especie radical generada en la primera etapa por la ruptura homolítica de la unión O-O permanecería por más tiempo en equilibrio con la forma cerrada del ciclo en la caja del solvente, retardando de esta forma la formación de los productos correspondientes.

Tabla IV.5. Volúmenes de Van der Waals calculados para 1,2,4-trioxanos sustituidos

Trioxano	Volumen de Van der Waals [\AA^3]
AJ-30	313,5
I	318,4
II	334,4
III	336,9
T	165,9

La mayor estabilidad térmica en solución del trioxano T, como el menos voluminoso dentro de esta familia, coincide con lo observado para di y triperóxidos cíclicos metilsustituidos, comparados con aquellos que presentan etilos, propilos, terbutilos, fenilos como sustituyentes (Cafferata y col., 1991; Cañizo y col., 2004; Eyler, 2006; Cañizo y col., 2006; Nespriás, 2009).

Otro método para estudiar los efectos del solvente en un acercamiento extratermodinámico consiste en evaluar correlaciones entre estructura y reactividad. Por ejemplo, si se toma como referencia a la reacción de

descomposición térmica del AJ-30 en diferentes solventes y se compara con la misma reacción estudiada para otros trioxanos sustituidos en los mismos solventes y a la misma temperatura (Tabla IV.6) puede establecerse una relación entre los logaritmos de las constantes de velocidad tal como se muestra en la Figura IV.6. Este tipo de correlaciones permite fijar patrones de comportamiento que en este caso dejan ver que el trioxano T es menos reactivo que el resto de los trioxanos estudiados, mientras que los trioxanos más sustituidos tienen cinéticas comparables al AJ-30.

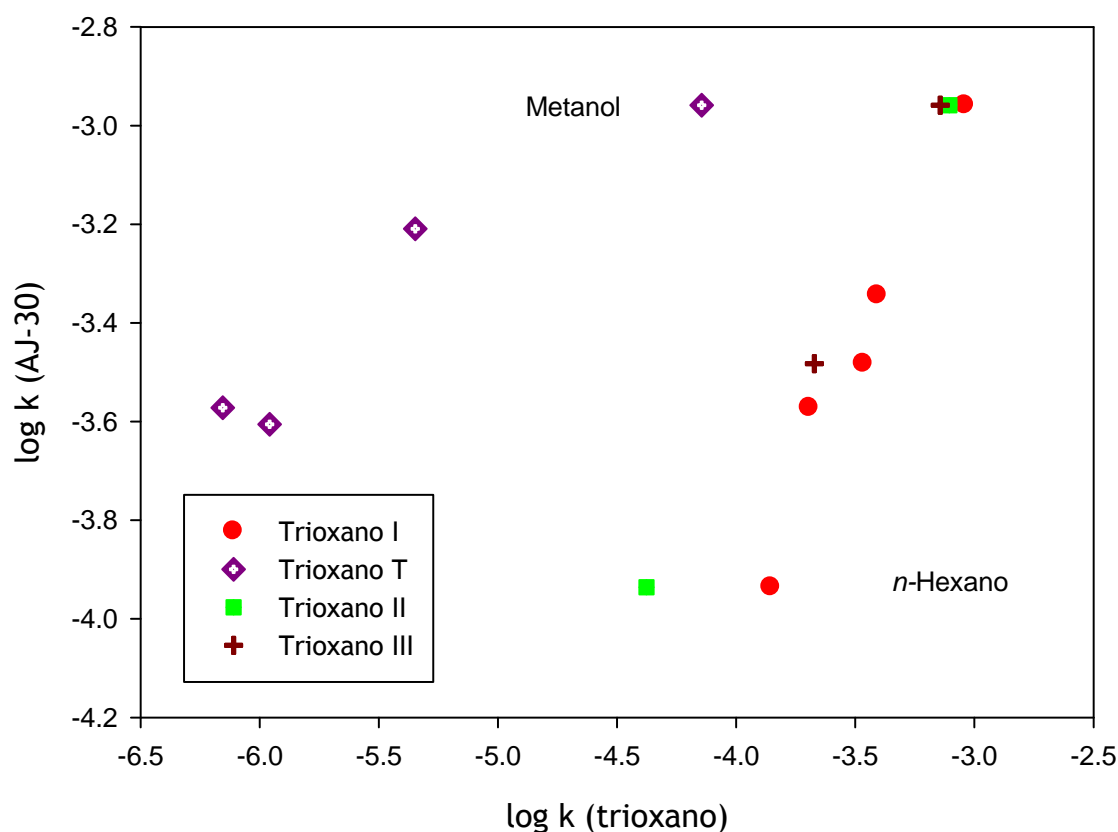


Figura IV.6. Relación entre logaritmos de k_{exp} para la termólisis de AJ-30 con respecto a la de otros trioxanos en distintos solventes ($T=130^{\circ}\text{C}$)

La correlación entre T y el resto de los trioxanos muestra una gran diferencia de reactividad entre ellos, aunque esa diferencia se hace menor a medida que el solvente es más polar (metanol). El resto de los trioxanos muestran un comportamiento similar. Las diferencias de reactividad disminuyen notablemente al aumentar la polaridad del solvente desde *n*-hexano hasta metanol.

Tabla IV.6. Constantes de velocidad de reacción k_{exp} (10^{-5} s^{-1}) para la descomposición de 1,2,4-trioxanos sustituidos en diferentes solventes a

T= 130 °C

Solvente	AJ-30	I	II	III	T
Metanol	110	91,1 ^b	78,5 ^b	71,9	7,17 ^e
2-propanol	61,8				0,45 ^d
Acetonitrilo	45,3	39,2			
1,4-dioxano	32,9	34,2 ^f		21,3 ^f	
Tolueno	26,8	20,3			0,07 ^d
Benceno	24,8				0,11 ^d
<i>n</i> -hexano	11,59 ^a	14,0 ^c	4,2 ^c		

^a Valor obtenido por interpolación, ^b Valores determinados a T=130,2 °C (Cafferata y col., 2000-a), ^c Valores determinados a T=130,2 °C (Cafferata y col., 2002), ^d Valores obtenidos por interpolación (Eyler y col., 1999), ^e Cafferata y col., 2003, ^f Nesprías, 2009.

IV.5. REACTIVIDAD DE 1,2,4-TRIOXANOS SUSTITUIDOS EN ALCOHOLES.

PROYECCIONES

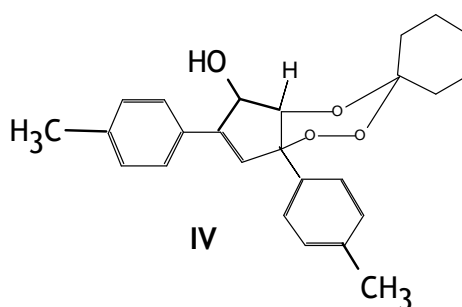
La acción rápida de las drogas antimaláricas para el tratamiento terapéutico depende, entre otras cosas, de su estabilidad química y de su baja toxicidad. Los trioxanos estudiados en este trabajo forman parte de los derivados antimaláricos de segunda generación que superan en actividad a los endoperóxidos antimaláricos de primera generación, ya que éstos tienen una vida media muy corta (3-5 h) y deben utilizarse combinados con otras drogas.

Zhang y Gerhard (2008) han demostrado que existen distintas especies que activan la ruptura inicial del enlace O-O en la artemisinina y en otros antimaláricos que contienen unión peroxídica, dichas especies contienen al catión ferroso. Se ha demostrado que proteínas como la hemoglobina (Jefford, 2007), cuyo grupo prostético hemo contiene Fe (II) o Fe (II) inorgánico derivado de cloruro o ferrocianuro ferroso o el Fe libre o acumulado en las vacuolas de los alimentos, favorecen la generación de radicales libres a partir de peróxidos orgánicos cíclicos.

Dado que muchos 1,2,4-trioxaciclohexanos, 1,2,4,5-tetraoxaciclohexanos y 1,2,4,5,7,8-hexaoxaciclononanos sustituidos han demostrado actividad antimalárica, se proyecta continuar los estudios cinéticos y mecanísticos de los mismos en solución de alcoholes (principalmente etanol) y en presencia de cationes ferrosos inorgánicos (catálisis homogénea) o en presencia de óxidos mixtos ferromagnéticos de Fe y Cu o de Fe y Co con estructura de espinelas inversas (catálisis heterogénea). Algunas de estas espinelas tienen comprobada actividad peroxidasa intrínseca, por lo cual se prevé que puedan activar la

descomposición del enlace peroxídico, tal como se plantea en los mecanismos que fundamentan la acción antimalárica de estos compuestos.

Hasta la fecha se han llevado a cabo algunos estudios de los trioxanos AJ-30, T y IV (Esquema IV.4) en solución de etanol (Tabla IV.7).



Esquema IV.4

Tabla IV.7. Valores de las constantes de velocidad experimental para la reacción de descomposición térmica de diferentes 1,2,4- trioxanos en alcoholes a 110 °C

Trioxano	$k_{\text{exp}} (10^{-5} \text{ s}^{-1})$ Metanol	$k_{\text{exp}} (10^{-5} \text{ s}^{-1})$ Etanol	$k_{\text{exp}} (10^{-5} \text{ s}^{-1})$ 2-propanol
AJ-30	13,3	8,62	5,33
T		2,89 ^a	
IV		6,56	

^a- Valor determinado a 150 °C

Los valores de k_{exp} obtenidos para AJ-30 y IV son comparables, tal como se ha observado cuando se estudió la descomposición térmica en metanol de los

trioxanos AJ-30, I, II y III, estructuralmente similares entre sí (Tabla IV.4). Sin embargo cuando se analiza la reactividad experimentada por T en metanol se observa que su reactividad es considerablemente menor que la del AJ-30 (ca. 3 veces), aún teniendo en cuenta los datos determinados a 150 °C. Estudios preliminares de T en etanol y en presencia de cloruro ferroso a 150 °C indican que la reacción se acelera ca. 2,8 veces, con lo cual se alcanzaría en estas condiciones una reactividad comparable a la del AJ-30 y IV a 110 °C.

Evaluando los datos cinéticos presentados en la Tabla IV.7 para la termólisis en diferentes alcoholes puede observarse que a medida que aumenta la acidez y el parámetro empírico de polaridad ($E_T(30)$) de los alcoholes la reactividad del AJ-30 es mayor. Así, este trioxano se descompone a mayores velocidades en alcoholes primarios y dentro de ellos en los de cadena más corta. En la Tabla IV.8 se presentan valores de $E_T(30)$ y p_k correspondientes a diferentes alcoholes usados como solvente.

Tabla IV.8. Valores de $E_T(30)$ y p_k de diferentes alcoholes

	METANOL	ETANOL	2-PROPANOL
$E_T(30)$	55,4	51,9	48,5
p_k	15,5	15,9	17,1

Los resultados de los estudios cinéticos de diferentes trioxanos sustituidos con reconocida actividad antimalárica en presencia de Fe (II) como catalizador permitirá establecer comparaciones con los datos cinéticos informados en la literatura para la descomposición térmica de *artemisinina*

(Klayman y col., 1984). La constante de velocidad reportada para la reacción de descomposición de dicho antimalárico natural en etanol mantenido a ebullición (78 °C) durante 48 horas es de $0,13 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ (Jeandupeux y Cafferata, 1995).

El presente estudio aporta resultados sobre el efecto de la naturaleza del medio de reacción y de los sustituyentes sobre la estabilidad térmica de varios 1,2,4-trioxanos sustituidos. Esos datos, sumados a los obtenidos de investigaciones en marcha en el marco de las proyecciones previstas, permitirán obtener conclusiones, no sólo sobre el comportamiento cinético de los mismos, sino también sobre la forma en que este tipo de sustancias podrían vehiculizarse y/o administrarse para producir una acción terapéutica óptima. En particular, puede considerarse que el estudio cinético del AJ-30 en solución constituye un importante aporte a la investigación iniciada sobre las drogas antimaláricas sintéticas de segunda generación.

CAPITULO V

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES DEL PRESENTE TRABAJO DE TESIS

- El comportamiento cinético del trioxano AJ-30 en los diferentes sistemas está de acuerdo con una ley cinética de pseudo primer orden hasta conversiones del trioxano superiores al 50%, para concentraciones iniciales de las soluciones de AJ-30 en cada solvente de *ca.* 10^{-5} M, por lo cual se descarta que en las condiciones experimentales en las que se llevaron a cabo los análisis existan procesos de descomposición inducida por ataques de especies radicalarias reactivas derivadas del propio trioxano que aceleren la descomposición térmica del mismo. Se demuestra, además, que un aumento de *ca.* 10 veces en la concentración inicial del AJ-30 en solución de metanol, acetonitrilo y benceno no produce variación apreciable en los valores de las constantes de velocidad, lo que permite descartar la existencia de descomposición inducida sobre la etapa determinante de la velocidad de reacción.
- Las variaciones observadas en las constantes de velocidad unimolecular (k_{exp}) correspondientes a la descomposición térmica del AJ-30 en solventes con características fisicoquímicas diferentes analizadas a una misma temperatura, evidencian un claro efecto del solvente sobre la reactividad del anillo del 1,2,4-trioxano estudiado. Se comprobó que un aumento en la polaridad del solvente produce un aumento de la reactividad del AJ-30 en solución.
- Los productos identificados experimentalmente permiten postular para la

reacción de descomposición térmica del AJ-30 en solución, un mecanismo en etapas e iniciado por la ruptura homolítica del enlace O-O de la molécula, con la formación del correspondiente birradical intermediario. Posteriormente, la ruptura del enlace C3-O4 del birradical inicialmente formado conduce a la formación de ciclopentanona. Rupturas alternativas C-C o C-O generan otros productos derivados del trioxano y diferentes especies radicalarias que interaccionan con el solvente.

- Los valores de los parámetros de activación correspondientes a la reacción de descomposición térmica unimolecular del AJ-30 en cada solvente estudiado permiten concluir que no hay una clara compensación de los parámetros de activación, ya que el intervalo de variación de los respectivos ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger no es lo suficientemente amplio y supera levemente los errores asociados a las determinaciones experimentales. Las reacciones estudiadas son isoentálpicas.
- Los resultados experimentales confirman una mayor reactividad del trioxano AJ-30 en solventes polares y de menor tamaño molecular, como son los alcoholes estudiados y el acetonitrilo. En solución de solventes de menor polaridad y mayor tamaño molecular, la reactividad del AJ-30 disminuye en el orden 1,4-dioxano > benceno > tolueno > n-hexano. Probablemente este hecho esté relacionado con los distintos mecanismos de interacción trioxano-solvente y la consecuente reorganización a la que se somete el solvente durante el proceso de transformación del reactivo en el estado de transición y finalmente en los productos obtenidos.

- Las variaciones observadas en las constantes de velocidad unimolecular (k_{exp}) correspondientes a la descomposición térmica de diferentes 1,2,4-trioxanos sustituidos en solución, analizadas a una misma temperatura, indicarían efectos de sustituyentes significativos sobre la reactividad de los mismos. El trioxano con menor tamaño molecular (T) se comporta como el más estable de su familia, mientras que los trioxanos con sustituyentes más voluminosos (I, II y III) tienen cinéticas comparables al AJ-30. Además se concluye que las diferencias de reactividad observadas disminuyen notablemente al aumentar la polaridad del solvente desde *n*-hexano hasta metanol.

CAPITULO VI

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

A

- **Adam, W.**, Hadjarapoglou, L. P.; Curci, R. Y Mello, R. en “*Organic Peroxides*”, editado por W. Ando, cap. 4, John Wiley & Sons, Chichester, Inglaterra, 1992.
- **Allegretti, P.**; Rimada, R. S.; Furlong, J. J. y Cafferata, L. F., “Mass spectrometric evidence for the reaction mechanism of thermolysis of 1,2,4-trioxanes in solution”, *Asian Journal of Spectroscopy*, **2**, 165-172, (1999).

B

- **Benoit-Vical, F.**; Robert, A. and Meunier, B., “Potentiation of Artemisinin Activity against Chloroquine-Resistant *Plasmodium Falciparum* strains by using heme models”, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **43** (10), 2555-2558, (1999).
- **Benoit-Vical, F.**; Robert, A.; Meunier, B. and Dechy-Cabaret, O., “Mechanism of action of artemisinin”, *Pure Appl. Chem.*, **73**, 1173, (2001).
- **Bernardinelli, G.**; Jefford, C. W.; Maric, D.; Thomson, C.; Weber, J., “Computational studies of the structures and properties of potential antimalarial compounds based on the 1,2,4-trioxane ring structure. I. Artemisinin-like molecules”. *Int. J. of Quantum Chemistry*, **21**, 117-131, (1994).
- **Borstnik, C.**; Paik, I.; Shapiro, T. A. y Posner, G. H. “Antimalarial chemotherapeutic peroxides: artemisinin, yingzhaosu A and related

compounds". *International Journal for Parasitology*, **32**, 1661-1667, (2002).

- **Bunnett, J. F.** en "Investigation of Rates and Mechanisms of Reaction" Parte I, vol VI de Techniques of Chemistry, A. Weissberger Ed., Wiley, N. Y., cap. VIII, 1974.
- **Bustillo, S., Leiva, I.; Jorge N.; Gomez Vara, M.; Castro, E.,** "Solvent Effect in the Thermal Decomposition Reactions of Cyclic Benzaldehyde Diperoxide", *Trends in Applied Sciences Research*, **1** (6), 640-644, (2006).

C

- **Cafferata, L. F. R., Eyler, G. N. and Mirifico, M. V.,** Kinetics and Mechanism of Acetone Cyclic Diperoxide (3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,4,5-tetroxane) Thermal Decomposition in Benzene Solution", *J. Org. Chem.* **49**, 2107-2111, (1984).
- **Cafferata, L. F. R.; Eyler, G. N.; Cañizo, A. I.; Svartman, E. L.; Borkowski, E. J.,** TMMechanism of the Thermal Decomposition of the Activation Parameters of the Unimolecular Reactions", *J. Org. Chem.*, **55**, 1058-1061 (1990).
- **Cafferata, L. F. R.; Eyler, G. N.; Svartman, E.; Cañizo, A. I. y Alvarez, E. E.,** "Solvent Effect in the Thermal Decomposition Reactions of Cyclic Ketone Diperoxides", *J. Org. Chem.*, **56**, 411-414, (1991).
- **Cafferata, L. F. R.,** "Reactivities of six-membered rings cyclic peroxides of the trioxanes, tetroxanes and trioxazines families of compounds",

Capítulo 4 de la serie “*Trends in Organic Chemistry*”, Council of Scientific Research, Trivandrum, India, 773-791, (1993).

- **Cafferata**, L. F. R. and Lombardo, J. D., “Kinetics and Mechanism of the Thermal Decomposition Reaction of Acetone Cyclic Diperoxide in the Gas Phase”, *Int. J. Chem. Kin.* **26**, 503-509 (1994).
- **Cafferata**, L. F. R., and Furlong, J. J. P., “Thermal Decomposition of Tetroxanes” in *Advances in Oxygenated Processes*, Chapter 4, 81-105. A. L Baumstark, Ed., J.A.I. Press. (1995-a).
- **Cafferata**, L. F. R.; Nojima, M. y Yamakoshi, H. "Kineticas and Mechanism of the Thermal Decomposition Reaction of Dihydro-3,6-Dyphenyl-5-Benzyl-1,2,4,5-trioxazine", *Int. J. Chem. Kin.*, **28**, 21-25, (1995-b).
- **Cafferata**, L. F. R.; Jefford, Ch. W. y Rimada, R. S. "Kinetics and Mechanism of thermolysis of fluorine substituted 1,2,4-trioxanes in methanol solution", *Int. J. of Chemical Kinetics*, **32** (9), 523-528, (2000).
- **Cafferata**, L. F. R.; Jefford, Ch. W. and Rimada, R. S., “Kinetics and Mechanism of thermolysis of fluorine substituted 1,2,4-trioxanes in *n*-hexane solution”, *Afinidad*, **502**, 670-675, (2002).
- **Cafferata**, L. F. R.; Jeandupeux, R.; Romanelli, G. P.; Mateo, C. M. y Jefford, C. W., “A Kinetic and Mechanistic Study on the Thermal Decomposition Reactions of *cis*- and *trans*- fused 1,2,4-trioxanes”, *Afinidad LX*, **504**, 206-211. (2003).
- **Cafferata**, L. F. R.; Rimada, R. S. y Jubert, A. H., “Conformational

- equilibrium of the thermal unimolecular decomposition reactions of substituted 4-fluorophenyl 1,2,4-trioxanes”, *J.Argent. Chem.Soc.*, **93**, n° 4/6, 155-162, (2005).
- **Cañizo**, A. I. y Cafferata, L. F. R., “Mecanismo de la Solvólisis del Diperoxido Cíclico de Acetona en Alcohol Isopropílico”, *An. Asoc. Quím. Argent.*, **80**, 345-358, 1992.
 - **Cañizo**, A. I., “Efecto de Solvente en la Descomposición Térmica de Triperóxido Cíclico de Dietilcetona”, Tesis Doctoral, U.N.L.P., 2001.
 - **Cañizo**, A. I.; Eyler, G. N.; Mateo, C. M.; Alvarez, E. E. y Nesprías, R. K.. "Kinetics of the thermal decomposition of substituted Cyclic Organic Peroxides in Toluene solution: Substituent Effects on the Reaction Rates and the Activation Parameters of the Unimolecular Reactions", *Heterocycles*, **63** (10), 2231-2242, 2004.
 - **Cañizo**, A. I., "Cyclic diethylketone triperoxide: preparation, kinetic in solution, solvent effect and its application in polymerization processes”, *Trends in Organic Chemistry*, **11**, 55-64, 2006.
 - **Castellanos**, M. G.; Gómez Vara, M. E. y Cafferata, L. F. R., “Cinética y Mecanismo de la Descomposición Térmica de 3,6-difenil-1,2,4,5-tetroxano en solución”, *Afinidad*, **482**, 214-224, (1999).
 - **Cointeaux**, L.; Berrien, J-L.; Peyrou, V.; Provot, O.; Ciceron, L.; Danis, M.; Robert, A.; Meunier, B. y Mayrargue J., “Synthesis and Antimalarial Activity of 2-Methoxypropyl Peroxides Derivatives”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **13**, 75-77, (2003).
 - **Connors**, Kenneth A., “*Chemical Kinetics: the study reactions rate in*

solution”, Ed. BCH, Cap. 7, p 368, (1990).

D

- **Dack, M. R. J.**, *The Influence of Solvent on Chemical Reactivity*, en M. R. J. Dack (ed): *Solution and Solubilities*. Vol VIII, Parte II, p. 95, en A. Weissberger (ed): *Techniques of Chemistry*. Wiley-Interscience, New York 1976.
- **Dimroth, K.**; Reichardt, C.; Siemann T., Bohlmann F.; *Liebigs Ann. Chem.*, **1**, 661,1963.
- **Dong, I.**; Creek, D.; Chollet, J.; Matile, H.; Charman, S. A.; Wittlin, S.; Wood J. K. y Vennerstrom J. L., “Comparative Antimalarial Activities of six Pairs of 1,2,4,5-Tetraoxanes (Peroxide Dimers) and 1,2,4,5,7,8-Hexaoxononanes (Peroxide Trimers)”, *Antimicrob Agents Chemother*, **51** (8), 3033-3035, (2007).
- **Drew, M. G. B.**; Metcalfe, J.; Ismail, F. M. D., “A DFT study of free radicals formed from artemisinin and related compounds”, *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, **711**, 95-105, (2004).
- **Drew, M. G. B.**; Metcalfe, J.; Ismail F. M. D.y Dascombe, M. J., “Reactions of artemisinin and arteether with acid: implications for stability and mode of antimalarial action”, *J. Med. Chem.* **49**(20), 6065-73, (2006).

E

- **Efferth, Thomas**, “Mechanistic perspectives for 1,2,4-trioxanes in anti-

- cancer therapy”, *Drug Resistance Updates*, **8**, (1-2), 85-97, (2005).
- Exner; O., “Concerning the Isokinetic Relationship”, *Nature*, **201**, 488-490, (1964).
 - Exner; O., “Determination of the Isokinetic Temperature”, *Nature*, **227**, 366, (1970).
 - Eyler, G. N.; Cañizo, A. I.; Mateo, C. M.; Alvarez, E. E. y Cafferata, L. F. R.. “Solvent Effect on the thermal decomposition reaction of trans-3,3-dimethyl-5,6-tetramethylene-1,2,4-trioxacyclohexane”. *Journal Organic Chemistry* **64** (23), 8457-8460. (1999).
 - Eyler, G. N.; Cañizo, A. I. y Nesprías, R. K., “DESCOMPOSICIÓN térmica del diperóxido de pinacolona-(3,6-diterbutil-3,6-dimetil-1,2,4,5-tetraoxaciclohexano) en solución de 2-metoxietanol, *Química Nova*, **25**, (3), 364-367, (2002).
 - Eyler, G.N., “Estudio de la Descomposición Térmica del Triperóxido Cíclico de Acetona (3,3,6,6,9,9-hexametil-1,2,4,5,7,8-hexaoxociclononano) en solución”, Tesis Doctoral, (2003).
 - Eyler, G. N.; Cañizo, A. I. y Mateo, C. M., “Efecto de solvente sobre la descomposición térmica de trans-3,6-dimetil-3,6-difenil-1,2,4,5-tetraoxaciclohexano en solución”, *Química Nova*, **27**, (6), 920-924, (2004).
 - Eyler, G. N., “Kinetic Solvent Effects on the Thermal Decomposition Reaction of Acetone Triperoxide”, *J. Phys. Org. Chem*, **19**, 776-779, 2006.

F

- **Fattorusso, E.;** Campagnuolo, C.; Parapini, S.; Basilico, N.; Taglialatela-Scafati, O. y Taramelli, D., “Activity against *Plasmodium falciparum* of cycloperoxide compounds obtained from the sponge *Plakortis simplex*”, *J. Antimicrob. Chemother*, **50**, (6), 883-8, (2002).
- **Frederich, M.;** Dogne, J-M.; Angenot, L.; De Mol, P., “New Trends in anti-malarial agents”, *Curr. Med. Chem.*, **9** (15), 1435-1456, (2002).
- **Fujisaka, T;** Miura, M.; Nojima, M. and Kusabayashi, S., “Synthesis and reaction of 1,2,4-trioxanes”, *J. Chem. Soc. Perkin Trans*, **1**, 1031-1039, (1989).

G

- **Gironés, X.;** Gallegos, A. y Carbó-Dorca, R. “Antimalarial activity of synthetic 1,2,4-trioxanes and cyclic peroxy ketals, a quantum similarity study”, *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, **15**, 1053-1063, (2001).
- **González Pacanowska, D.** “Nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de la malaria”, *Enf. Emerg.*, **7** (1), 40-43, (2005).
- **Griesbeck, A. G.;** El-Idreesy, T. T.; Höinck, L.; Lex, J. and Brun, R., “Novel spiroanellated 1,2,4-trioxanes with high in vitro antimalarial activities”, *Biorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **15**, 595-597, (2005).

H

- **Huyberegts, S.;** Halleux, A.; Kruys, P., “Une application de Calcule Statistique a le Cinétique Chimique”, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **64**, 203-

209, (1955).

J

- **Jeandupeaux, R. y Cafferata, L. F. R.**, “Estabilidad Térmica de 1,2,4-trioxanos: Una Nueva Generación de Antimaláricos”, *Acta Farm. Bonaerense*, **14** (2), 91-97, (1995).
- **Jefford, C. W.; Kohmoto, S.; Rossier, J. C.; Boukouvalas, J.**, “Chemistry of 1,2,4-trioxanes. Formation of 1,2-Diol Monoesters”, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*, 1783, (1985).
- **Jefford, C. W.; Rossier, J. C.; Boukouvalas, J.**, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*, 1701, (1986).
- **Jefford, C. W.; Rossier, J. C.; Boukouvalas, J.**, “Electrophile-induced Rearrangement of 1,2,4-trioxanes. Formation of 1-Benzofuran and 2H-1-Benzopirans”, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*, 713, (1987-a).
- **Jefford, C. W.; Rossier, J. C.; Boukouvalas, J.**, “A Mild and Efficient Preparation of *cis*-1,2-diols from 1,2,4-trioxanes”, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*, 1593, (1987-b).
- **Jefford, C. W.; Jaber, A.; Boukouvalas, J.; Tissot, P.**, “Thermal Decomposition reactions of *cis*-fused bicyclic 1,2,4-trioxanes in the solid state”, *Thermochimica Acta*, **188**, 337-341, (1991-a).
- **Jefford, C. W.; Jaber, A.; Boukouvalas, J.; Tissot, P.**, “The Thermal Decomposition of some 1,2,4-trioxanes”, *Thermochimica Acta*, **188**, 343-349, (1991-b).
- **Jefford, C. W.; Velarde, J. A.; Bernardinelli, G.; Bray, D. H.; Warhurst, D. C.; Milhous, W. K.**, “Synthesis, structure, and antimalarial activity of

- tricyclic 1,2,4-trioxanes related to artemisinin”, *Helv. Chim. Acta*, **76** (8), 2775-2788, 1993.
- **Jefford, C. W.**; Favarger, F.; Vicente, M. H. y Jacquier, Y., “The decomposition of *cis*-fused cyclopenteno-1,2,4-trioxanes induced by ferrous salts and some oxophilic reagents”. *Helv. Chim. Acta*, **78**, 452-458, (1995-a).
 - **Jefford, C. W.**; Kohmoto, S.; Jaggi, D.; Timari, G.; Rossier, J.C.; Rudaz, M.; Barbuzzi, O.; Gérard, D.; Burger, U.; Kamalaprija, P.; Mareda, J.; Bernardinelli, G.; Manzanares, I.; Canfield, C. J.; Fleck, S. L.; Robinson, B. L. y Peters, W., “Synthesis, structure, and antimalarial activity of some enantiomerically pure, *cis*-fused cyclopenteno-1,2,4-trioxanes. *Helv. Chim. Acta*, **78**, 647-662, (1995-b).
 - **Jefford, C. W.** In *Advances in Drug Research*; Testa B., Meyer, A. U., Eds.; Academic Press: New York, Vol. 29, Chapter 7, p. 271. (1997).
 - **Jefford, C. W.**, “Why artemisinin and certain synthetic peroxides are potent antimalarials. Implications for the mode of action”. *Curr Med Chem*, **15**, 1803-26, (2001).
 - **Jefford, C. W.**, “Synthetic peroxides as antimalarials”, *Curr Opin Investig Drugs*, **8**, 866-872, (2004).
 - **Jefford, C. W.**, “New developments in synthetic peroxidic drugs as artemisinin mimics”, *Drug Discovery Today*, **12**, (11/12), 487-495, (2007).
 - **Jorge, N.**; Peruchena, N.; Cafferata, L. F.; Castro, E., “Theoretical study of 1,2,4,5-trioxazines”, *Journal of Molecular Structure*, **334**, 249-255, (1995).

- **Jorge**, N. L. “Estudios Conformacionales Teóricos. Estructura Electrónica Molecular y Reactividad Química de Peróxidos Cíclicos”, Tesis Doctoral UNLP, 1997.
- **Jorge**, N. L.; Leiva, L. C. A.; Castellanos, M. G.; Gómez Vara, M. E. y Cafferata, L. F. R., “Kinetics and Mechanism of the Thermal Decomposition Reaction of 3,3,6,6-tetramethyl-1,2,4,5-tetroxane in Methanol Solution”, *Revista de la Sociedad Química de Mexico*, **42**, (5), 223-227, (1998).
- **Jorge**, N. L.; Gómez Vara, M. E.; Cafferata, L. F. R.; and Castro, E. A., “Theoretical conformational study of 1,2,4-trioxane molecule and its halogenated derivatives”, *Journal of Molecular Estructure*, **530**, 137-147, (2000).
- **Jorge**, N. L.; Leiva, L. C. A.; Castellanos, M. G.; Gómez Vara, M. E. y Cafferata, L. F. R., “Estudio Cinético de la Termólisis de Tetroxanos por Espectrofotometría UV”, *Journal of the Mexican Chemical Society*, **46**, 1-3, (2002).
- **Jorge**, N. L.; Leiva, L. C. A.; Castellanos, M. G.; Gómez Vara, M. E.; Cafferata, L. F. R.; and Castro, E. A., “Experimental and Theoretical Study of the Enthalpy of formation of 3,6-diphenyl-1,2,4,5-tetroxane molecule”, *The Scientific Wordl Journal*, **2**, 455-460, (2002-a).
- **Jorge**, N. L.; Gómez Vara, M. E.; Cafferata, L. F. R.; and Castro, E. A., “Ab initio theoretical study of substituted trioxanes: trans-3,6-dimethoxy-1,2,4-trioxane”, *Afinidad*, **499**, 223-228, (2002-b).
- **Jorge**, N. L.; Gómez Vara, M. E.; Cafferata, L. F. R.; and Castro, E. A.,

“Theoretical study of substituted trioxanes: trans-3,6-dimethoxy-1,2,4-trioxane”, *Acta Chim. Slov.*, **49**, 111-120, (2002-c).

- Jubert, A. H. y Pis Diez, R., “A conformational study of 3,3,6,6-tetramethyl-1,2,4,5-tetroxane using molecular dynamics and density functional theory”, *Journal of Molecular Estructure*, **499**, 85-89, (2000).
- Jubert, A. H.; Pis Diez, R. y Cafferata, L. F., “UV spectroscopic analysis of substituted 1,2,4-trioxanes. Theoretical and experimental study of cis-6-phenyl-5,6-(2-phenylpropylidene)-3,3-tetramethylene-1,2,4-trioxacyclohexane, cis-6-(4-fluorophenyl)-5,6-(2-(4-luorophenyl)-propylidene)-3,3-tetramethylene-1,2,4-trioxacyclohexane and cis-6-(4-methylphenyl)-5,6-(2-(4methylphenyl)-propylidene)-3,3-tetramethylene-1,2,4-trioxacyclohexane molecules”, *Journal of Molecular Estructure*, **545**, 167-177, (2001-b).

K

- Klayman, D.L., A.J. Lin, N. Acton, J.P. Scovill, J.M. Hoch, W.K. Milhons, A.D. Theoharides & A.S. Dobek, *J. Nat. Products*, **47**, 715-717, (1984). Citado en Jeandupeaux y Cafferata (1995).
- Klayman, D. L., “Qinghaosu (artemisinin): an antimalarial drug from China”, *Science*, **228**, 1049-1055, (1985).

L

- Li, Q. G.; Peggins, J. O.; Fleckenstein, L. L.; Masonic, K.; Heiffer, M. H.; Brewer, T. G., “ The pharmacokinetics and bioavailability of

- dihydroartemisinin, arteether, artemether, artesunic acid and artelinic acid in rats”, *J. Pharm. Pharmacol.*, **50**, 173-182, (1998). Citado en Ploypradith, 2004.
- Lin, A. J.; Klayman, D. L.; Milhous, W. K., “Antimalarial Activity of New Water-Soluble Dihydroartemisinin Derivatives”, *J. Med. Chem.*, **30**, 2147-2150, (1987). Citado en Ploypradith, 2004.
 - Linert, W. y Jameson, R. F., “The Isokinetic Relationship”, *Chem. Soc. Rev.*; **18**, 477 (1989)
 - Leffler; J. E., “The Enthalpy Entropy Relationship and its implications for Organic Chemistry”, *J. Org. Chem.*, **20**, 1202 (1955).
 - Leiva, L. C. A.; Castellanos, M. G.; Jorge, N. L.; Gómez Vara, M. E.; Cafferata L. F. R., “Kinetics and Mechanism of the Thermal Decomposition Reaction of 3,3,6,6-tetramethyl-1,2,4,5-tetroxane in Methanol Solution”, *Revista de la Sociedad Química de México*; **42** (5), 223-227, (1998).
 - Leiva, L. C. A.; Cafferata L. F. R. y Gómez Vara, M., *An. Asoc. Quim. Argentina*, **88** (1/2), 9-15, (2000).
 - Leiva, L. C. A.; Jorge, N. L.; Romero, J. M.; Cafferata L. F. R.; Gómez Vara, M. E. and Castro, E. A., “Thermal decomposition of the acetone cyclic diperoxide in 1-octanol solution”, *The Journal of the Argentine Chemical Society, Anales de la Asociación Química Argentina*; **96** (1/2) 111-122, (2008).
 - Liu, L. y Guo, Q., “Isokinetic Relationship, Isoequilibrium Relationship, and Enthalpy-Entropy Compensation”, *Chem. Rev.*, **101**, 673-695, (2001).

- Luo, X. D. y Shen, C. C., “The Chemistry, Pharmacology, and Clinical Applications of Qinghaosu (Artemisinin) and its derivatives”, *Med. Res. Rev.*, **7** (1), 29-52, (1987).

M

- Mateo, C. M.; Nesprias, K.; Cañizo, A. I. y Eyler, G. N.. “Thermal decomposition of trioxanes in solution of 1,4-dioxane”. *Molecular Medicinal Chemistry IDECEFYN*, **13**, 43-44, 2007.
- McCullough, K. J.; Morgan, A. R.; Nonhebel, D. C., Pauson, P. L y White, G. J., “Ketone-derived peroxides. Part I. Synthetic Methods”, *J. Chem. Research Synopses (M)*, 601-628, (1980).
- Meshnick, S. R.; Jefford, c. W.; Posner, G. H.; Avery, M. A. and Peters, W., “Second-generation Antimalarial Endoperoxides”, *Parasitology Today*, **12** (2), 79-82, (1996).
- Moelwyn-Hughes, E. A. En Kinetics of Reaction in Solution. 2º ed., Oxford University Press, London 1947.
- Moriganov, B. N.; Kalinin, A. I.; Mikhotova, L. N.; “Polarographic Investigation of the Thermal Decomposition of Acetone Diperoxide in Organic Solvents”, *Journal of General Chemistry (USSR)*, **32**, 3414-3417, (1962).
- Mori, M.; Sugiyama, T.; Nojima, M.; Kusabayashi, S. y McCullough, K. J., “Synthesis and X-ray Analysis of dihydro-1,2,4,5-trioxazine. Evidence of a Stepwise Mechanism for the [3 + 3] Cycloaddition of Carbonyl Oxides with Nitrones”, *Journal of Organic Chemistry*, **57**, 2285-2294, (1992).

N

- **Nesprías, R. K.,** Cañizo, A. I., Eyler, G. N. y Mateo, C. M., “Oxidación de alcoholes utilizando peróxidos orgánicos cíclicos polifuncionales”. *Afinidad*, **61** (514), 471-475, 2004.
- **Nesprías, R. K.,** “Termólisis de Peróxidos Orgánicos Cíclicos Sustituidos Mono, Di y Trifuncionales en Solución de 1,4-dioxano: Efecto de Sustituyentes”, Tesis Doctoral, (2009).
- **Nojima, M.;** Kim, H. S.; Shibata, Y.; Wataya, Y.; Tsuchiya, K. y Masuyama, A., “Synthesis and Antimalarial Activity of Cyclic Peroxides, 1,2,4,5,7-Pentoxocanes and 1,2,4,5-Tetroxanes”, *J. Med. Chem.*, **42**, 2604-2609, (1999).

O

- **Oh, Chang Ho;** Kim, H. J.; Wu, S. H. and Won H. S, “A new type of 1,2,4-trioxanes structurally related antimalarial artemisinin”, *Tetrahedron Letters*, **40**, 8391-8394, (1999).
- **O’Neill, P. M.;** Searle, N. L.; Kan, K. W.; Storr, R. C.; Maggs, J. L.; Ward, S. A.; Raynes, K.; Park, B. K., “Novel, potent, semisynthetic antimalarial carbaanalogues of the first-generation 1,2,4-trioxane artemether”, *J. Med. Chem.*, **42**, 5487, (1999-a).
- **O’Neill, P. M.;** Miller, A.; Ward, S. A.; Park, B. K.; Scheinmann, F.; Stachulski, A. B., “Application of the TMSOTf-AgClO₄ Activator System to the Syntesis of Novel, Potent, C-10 Phenoxy Derivatives of

dihydroartemisinin”, *Tetrahedron Letter*, **40**, 9129, (1999-b).

P

- **Paik, I. H.**; Xie, S.; Shapiro, T. A.; Labonte, T.; Narducci Sarjeant, A. A.; Baege, A. C. y Posner, G. H., “Second Generation, Orally Active, Antimalarial, Artemisinin-Derived Trioxane Dimers with High Stability , Efficacy, and Anticancer Activity”, *J. Med. Chem.*, **49**, 2731-2734, (2006).
- **Petersen, R. C.**, “The Linear Relationship between Enthalpy and Entropy of Activation”, *J. Org. Chem.*, **29**, 3133-3135 (1964).
- **Ploypradith Poonsakdi**, “Development of Artemisinin and its structurally simplified trioxane derivatives as antimalarial drugs”. *Acta Trópica*, **89**, 329-342 (2004).
- **Posner G. H.**, Oh C. H., Wang D., Gerena L., Milhous W. K., Meshnick S. R., Asawamahasadka W. “Mechanism-based design, synthesis, and in vitro antimalarial testing of new 4-methylated trioxanes structurally related to artemisinin: the importance of a carbon-centered radical for antimalarial activity”, *J. Med. Chem.*, **37** (9),1256-1258, (1994-a).
- **Posner, G. H.**; Oh, C. H.; Webster, H. K.; Ager, A. L. y Rossan R. N., “New, Antimalarial, Tricyclic 1,2,4-Trioxanes: Evaluations in Mice and Monkeys”, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **50** (4), 522-526, (1994-b).
- **Posner, G. H.** y O’Neill, P. M., “Knowledge of the Proposed Chemical Mechanism of Action and Cytochrome P450 Metabolism of Antimalarial Trioxanes Like Artemisinin Allows Rational Design of New Antimalarial

Peroxides”, *Acc. Chem. Res*, **37**, 397-404, (2004).

R

- Reichardt, C., "Empirical Parameters of the Polarity of Solvents", *Ang. Chem., Int. Ed. Engl.*, **4**, 29 (1965).
- Reichardt, C. y Dimroth, K., "*Solvent and Empirical Parameters for Characterization of their Polarity*", *Fortschr. Chem. Forsch.*, **2**, 1 (1968). (Citada en Sanderson y Story, 1974).
- Reichardt, C., en *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 2^o ed. (Suiza); Cambridge; New York, NY: VCH 1990.
- Reichardt C., "Solvatochromic Dyes as Solvent Polarity Indicators", *Chem Rev.*, **94**, 2319-2358, (1994).
- Richardson, W. H.; Montgomery, F. C.; Slusser, P. and Yelvington, M. B., "Solvent and Substituent Effects in the Thermolysis of 1,2-Dioxetanes", *J. Amer. Chem. Soc.*; **97**, 2819 (1975).
- Riddick, J. A. y Bunger, W. B., en "*Organic Solvents*", Vol II, A. Weissberger Ed., Wiley Interscience, N. Y., (1970).
- Rimada, R. S., "Cinética y Mecanismo de las reacciones de Descomposición Térmica en solución de 1,2,4-trioxanos fluorfenil sustituidos", Tesis Doctoral, 2003.
- Robert, A.; Benoit-Vical, F.; Meunier, B., "The key role of heme to trigger the antimalarial activity of trioxanes", *Coordination Chemistry Reviews*, **249**, 1927-1936, (2005).
- Ruff, F., "Evaluation of the substituent effect by using activation

parameters and isokinetic relationships: an attempt to provide experimental primary standard for comparison with quantum chemically computed results in the field of structure-reactivity relationships”, *Journal of Molecular Structure* (Theochem), **617**, 31-45, (2002).

S

- Sanderson, J. R. y Story, P. R., “Macrocyclic Synthesis. The Thermal Decomposition of Dicyclohexylidene Diperoxide and Tricyclohexylidene Triperoxide”, *J. Org. Chem.*, **39**, 3463-3469, (1974).
- Schuster, G. B. and Bryant, L. A., “Exothermic Cyclic Peroxide Reactions. Decomposition of a 1,2,4-trioxane”. *J. Org. Chem.*, **43**, (3), 521, (1978).
- Singh, C., “Preparation of β -hydrocyhidroperoxides by Photooxygenation of Allylic Alcohols and their elaboration into 1,2,4-trioxanes”, *Tetrahedron Letters*, **31** (47), 6901-6902, (1990).
- Singh, C. y Tiwari, P., “A one-pot conversion of artemisinin to its ether derivatives”, *Tetrahedron Letters*, **43**, 7235-7237, (2002).
- Singh, C.; Gupta N. y Puri, S. K., “Photooxygenation of 3-aryl-2-ciclohexenols: synthesis of a new series of antimalarial 1,2,4-trioxanes”, *Tetrahedron Letters*, **46**, 205-207, (2004-a).
- Singh, C.; Malik H. y Puri, S. K., “Orally active amino functionalized antimalarial 1,2,4-trioxanes”, *Biorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **14**, 459-462, (2004-b).
- Singh, C., Malik, H. y Puri, S., “New orally active spiro 1,2,4-trioxanes

with high antimalarial potency”, *Biorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **15**, 4484-4487, (2005).

- **Singh, C.;** Sharma, U.; Saxena, G. y Puri, S. K., “Orally active antimalarials: Synthesis and bioevaluation of a new series of steroid-based 1,2,4-trioxanes against multi-drug resistant malaria in mice”, *Biorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **17** (15), 4097-4101, (2007).
- **Stewart, J. J. P.,** *Comput. Chem.*, **10**, 209, (1989). Citado en Jefford, 1995-b.

T

- **Tang, Y.;** Vennerstrom, J. L.; Dong, Y., “Synthetic Peroxides as antimalarials”, *Medicinal Research Reviews*, **24** (4), 425-448, (2004).
- **Terlouw, D. J.;** Nahlen, B. L.; Courval, J. M.; Kariuki, S. K.; Rosenberg, O. S.; Oloo, A. J.; Kolczak, M. S.; Hawley, W. A.; Lal, A. A. y Feiko O. ter Kuile, “Sulfadoxine-Pyrimethamine in Treatment of Malaria in Western Kenya: Increasing Resistance and Underdosing”, *Antimicrob. Agents Chemoter*, **47** (9), 2929-2932, (2003).

U

- **Ushigoe, Y.;** Masuyama, A.; Nojima y M.; McCullough, “ New Methods for the synthesis of Oxy-Functionalized 1,2,4-trioxanes and 1,2,4-trioxepanes from Insaturated Hidroperoxy Acetals”, *Tetrahedron Letters*, **38** (50), 8753-56, (1997).

V

- **Vennerstrom**, J. L.; Fu, Hong-Ning; Ellis, W. Y.; Ager, A. L.; Wood, J. K.; Andersen, S. L.; Gerena, L. Y. Milhous, W. K., "Dispiro-1,2,4,5-tetraoxanes: A New Class of Antimalarial Peroxides", *J. of Medicinal Chem.*, **35**, 3023-3027, (1992).

W

- **Wilson**, T.; Landis, M.; Baumstark, A.; Bartlett, P., "Solvent Effects on the Chemiluminescent Decomposition of tetramethyl-1,2-dioxetane. Competitive Dark Pathways", *J. Amer. Chem. Soc.*, **95**, 4765-4766, (1973).
- **Wu**, Yikang and Liu, He-Hua; "Probing the possible molecular origin of the highly selective toxicity of antimalarial peroxide qinghaosu (artemisinin)", *Chem. Res. Toxicol.*, **16**, 1202-1206, (2003).

Y

- **Ye**, B.; Wu, Y. L., "An Efficient Synthesis of Qinghaosu and Deoxoqinghaosu from Arteannuic Acid", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 726-727, (1990).

Z

- **Zhang**, S. and Gerhard, G.S., "Heme activates artemisin more efficiently than hemin, inorganic iron, or hemoglobin", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **16**, 7856-7861, (2008).

PUBLICACIONES GENERADAS A PARTIR DE ESTE TRABAJO DE TESIS

- Eyler, G. N.; Cañizo, A. I.; Mateo, C. M.; Alvarez, E. E. y Cafferata, L. F. R., "Solvent Effect on the thermal decomposition reaction of trans-3,3-dimethyl-5,6-tetramethylene-1,2,4-trioxacyclohexane". *Journal Organic Chemistry* **64** (23), 8457-8460. (1999).
- Cafferata, L. F. R.; Jeandupeux, R.; Romanelli, G. P.; Mateo, C. M. y Jefford, C. W., "A Kinetic and Mechanistic Study on the Thermal Decomposition Reactions of cis- and trans- fused 1,2,4-trioxanes", *Afinidad LX*, **504**, 206-211. (2003).
- Cañizo, A. I.; Eyler, G. N.; Mateo, C. M.; Alvarez, E. E. y Nesprias, R. K., "Kinetics of the thermal decomposition of substituted Cyclic Organic Peroxides in Toluene solution: Substituent Effects on the Reaction Rates and the Activation Parameters of the Unimolecular Reactions", *Heterocycles*, **63** (10), 2231-2242, (2004).
- Nesprias, R. K., Cañizo, A. I., Eyler, G. N. y Mateo, C. M., "Oxidación de alcoholes utilizando peróxidos orgánicos cíclicos polifuncionales". *Afinidad*, **61** (514), 471-475, (2004).
- Mateo, C. M.; Nesprias, K.; Cañizo, A. I. y Eyler, G. N., "Thermal decomposition of trioxanes in solution of 1,4-dioxane". *Molecular Medicinal Chemistry IDECEFYN*, **13**, 43-44, (2007).

PARTICIPACION EN CONGRESOS, ENCUENTROS, JORNADAS Y SIMPOSIOS RELACIONADOS CON ESTE TRABAJO

- **“Isopropanólisis del trans-3,3-dimetil-5,6-tetrametilen-1,2,4-trioxaciclohexano”.** G. N. Eyler, A. I. Cañizo, E. E. Alvarez, C. M. Mateo y L. F. R. Cafferata. Presentado en el X Congreso Argentino de Fisicoquímica, San Miguel de Tucumán. 21 al 25 de Setiembre de 1997.
- **“Estudio del Efecto de Solvente en el trans-3,3-dimetil-5,6-tetrametilen-1,2,4-trioxaciclohexano”.** G. N. Eyler, A. I. Cañizo, E. E. Alvarez, C. M. Mateo y Dr. L. F. R. Cafferata. Presentado en el XI Simposio Nacional de Química Orgánica, Villa Giardino, Córdoba. 15 al 17 de Noviembre de 1997.
- **“Efecto de sustituyentes sobre la ruptura O-O de diferentes peróxidos orgánicos en solución de tolueno”.** G. N. Eyler, A. I. Cañizo, C. M. Mateo, E. E. Alvarez y R. K. Nesprías. Presentado en el XII SINAQO "Dr. Eduardo Guerreiro". Los Cocos, Córdoba, Argentina, 14-17 de noviembre de 1999.
- **“Estudio de la reacción de descomposición térmica unimolecular del cis-6-fenil-5,6-(2-fenilpropiliden)-3,3-tetrametilen-1,2,4-trioxaciclohexano, en diferentes solventes”.** L. F. R. Cafferata, G. N. Eyler, A. I. Cañizo, C. M. Mateo y R. S. Rimada. Presentado en el XII SINAQO "Dr. Eduardo Guerreiro". Los Cocos, Córdoba, Argentina, 14-17 de noviembre de 1999.
- **“Efecto de Solvente en la Termólisis Unimolecular de cis-6-(4-fluorofenil)5,6-[2-(4-fluorofenil)]-propiliden-3,3-tetrametilen-1,2,4-trioxaciclohexano”.** Cafferata L. F.; Rubén Rimada, Charles W. Jefford y C. M. Mateo. Presentado en el XXIII Congreso Argentino de Química. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura. Corrientes. Argentina. 10-13 de Septiembre de 2000.

- **“Estudio Cinético de la Descomposición Térmica del cis-6-fenil-5,6-(2-fenilpropiliden)-3,3-(pentan-3-ona)-1,2,4-trioxaciclohexano”.** G. N. Eyler, A. I. Cañizo, C. M. Mateo, y L.F.R. Cafferata. Presentado en el XIII SINAQO "Dr. Eduardo Gross". Huerta Grande, Córdoba, Argentina, 11-14 de noviembre de 2001.
- **“Trioxanos, Tetroxanos y Hexoxonanos Cíclicos: Influencia de los sustituyentes y del tamaño del anillo sobre la reactividad y los parámetros de activación de su descomposición térmica en solución”.** G. N. Eyler, A. I. Cañizo, Karina Nesprías, Elida Alvarez y C. M. Mateo. Presentado en el "Segundo Encuentro de Investigadores en Tems relacionados con Sustancias Peroxídicas". Facultad de Ingeniería. Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires. Olavarría, Buenos Aires, Argentina, 26 y 27 de Setiembre de 2002.
- **"Influencia del entorno en la ruptura homolítica del enlace O-O en trioxanos sustituidos”.** Gladys N. Eyler, Adriana I. Cañizo, Lázaro F. R. Cafferata y Carmen M. Mateo. Presentado en el XV Simposio Nacional de Química Orgánica. Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina, 6 al 8 de Noviembre de 2005.
- **“Parámetros cinéticos y de activación de 1,2,4-trioxaciclohexanos sustituidos en solución”.** Nesprías, R. K.; Cañizo, A. I.; Eyler, G. N. Y Mateo, C. M. Presentado en el “4° Encuentro Nacional de Investigadores Relacionados con Sustancias Peroxídicas”. Organizado por la Facultad de Ciencias Químicas de la UNC y la Facultad de Ingeniería de la UNCPBA, durante los días 29, 30 de Junio y 1 de Julio de 2006, en Valle Hermoso, Córdoba.
- **“Descomposición térmica de trioxanos en solución de 1,4-dioxano”.** Nesprías, R. K.; Cañizo, A. I.; Eyler, G. N. Y Mateo, C. M. XXVI Congreso Argentino de Química. Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia. U.N.S.L. San Luis. Argentina. 13, 14 y 15 de Setiembre de 2006. Trabajo completo (3-036) presentado en Actas de Congreso (CD), ISBN: 978-987-1031-45-0.

- **“Heterocycles with O-O bond. Opening of cycle of organic peroxides: substituents and ring size effects”.** R. K. Nesprías, A. I. Cañizo, G. N. Eyler y C. M. Mateo. Presentado en la 9° Conferencia Latinoamericana de Físico-Química Orgánica (CLAFQO 9). 30 de Setiembre al 5 de Octubre de 2007. Córdoba. Argentina.
- **“Reactividad de compuestos antimaláricos de segunda generación en etanol y en presencia de sales de hierro (II)”.** Nesprías, R. K, Cañizo, A. I., Eyler G. N. y Mateo C. M. Presentado en el XVII Simposio Nacional de Química Orgánica. Organizado por la Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica. 15 al 18 de Noviembre de 2009. Mendoza. Argentina.